

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 06-072875

(43)Date of publication of application : 15.03.1994

(51)Int.Cl. A61K 31/43
C07D499/88

(21)Application number : 04-272258

(71)Applicant : SUNTORY LTD

(22)Date of filing : 28.08.1992

(72)Inventor : ISHIGURO MASAJI
IWATA HIROMITSU
NAKATSUKA TAKASHI

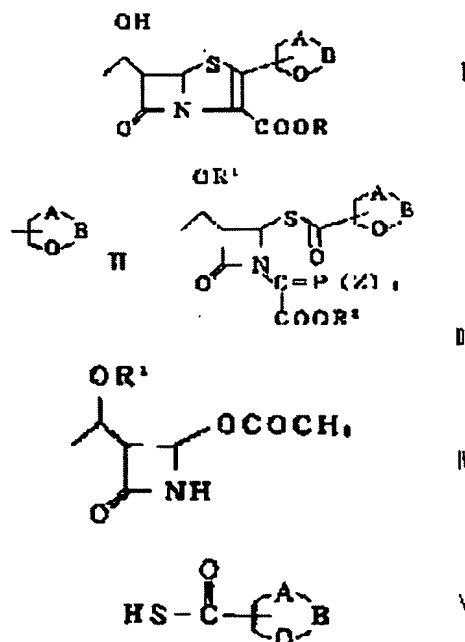
(54) PENEM DERIVATIVE, ITS PRODUCTION AND USE

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a new compound capable of exhibiting strong antimicrobial activity, having low toxicity and useful as an antimicrobial agent.

CONSTITUTION: A compound of formula I (R is H or allyl; formula II is tetrahydropyranyl) or its salt, e.g. (1'R, 3"S, 5R or 6S)-6-(1'-hydroxyethyl)-2-(3"-tetrahydrofuranyl)penem-3-carboxylic acid allyl ester.

This compound is obtained by heating a phosphorus-ylide compound of compound III (R2 is protecting group of hydroxyl group; R2 is allyl or protecting group of carboxyl; Z is aryl), preferably in an ether based solvent to cyclize the phosphorus-ylide compound and then as necessary, deprotecting the product. Furthermore, the compound of formula III is obtained by reacting, e.g. a compound of formula IV with a compound of formula V, then reacting the reactional product with a compound of the formula $\text{OHC-CO}_2\text{R}_2$, halogenating the product with phosphorus oxychloride, etc., and then treating the halogenated product with triaryl phosphine such as triphenylphosphine.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 25.09.1992

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number] 2055756

[Date of registration] 23.05.1996

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

* NOTICES *

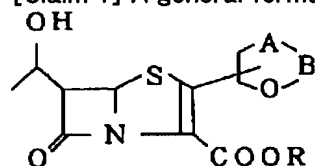
Japan Patent Office is not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. *** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

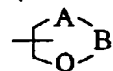
CLAIMS

[Claim(s)]

[Claim 1] A general formula [Formula 1]



(The inside R of a formula is hydrogen or an allyl group.) [Formula 2]



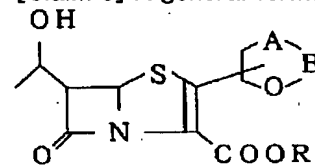
A ** tetrahydropyranyl group is expressed. Salt in which approves on the penem derivatives which it has, or those pharmacology, and it deals.

[Claim 2] A compound given in the 1st term of a patent claim R is [hydrogen, an allyl group, or given -COOR] the carboxyl group of a form of sodium, a potassium, or a calcium salt.

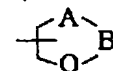
[Claim 3] The 1st term of a patent claim which is the optically active substance, and a compound given in the 2nd term.

[Claim 4] A claim 1st in which carbon of the root of a hydroxyl group of a hydroxyethyl radical has the 6th place of a configuration of 5R and 6S in a penem ring in a penem ring by R coordination, 2 term, and a compound given in the 3rd term.

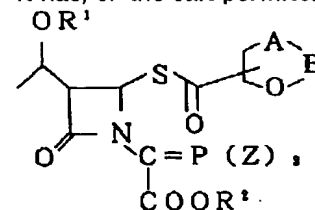
[Claim 5] A general formula [Formula 3]



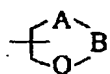
(The inside R of a formula is hydrogen or an allyl group.) [Formula 4]



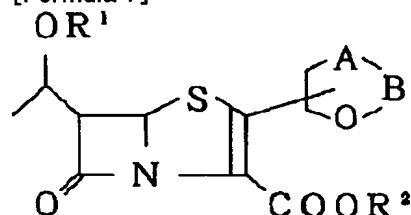
A ** tetrahydropyranyl group is expressed. It faces manufacturing the penem derivative which it has, or the salt permitted on those pharmacology, and is a general formula. [Formula 5]



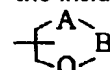
(The machine in a formula) [Formula 6]



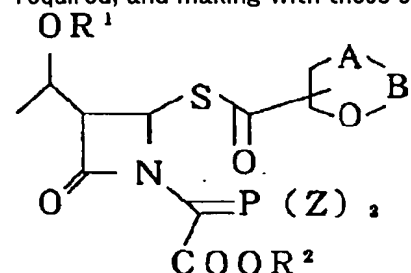
the same meaning as ***** --- expressing --- R1 --- the protective group of a hydroxyl group, and R2 --- the protective group of an allyl group or a carboxyl group, and Z --- an aryl group --- expressing --- the Lynn ylide compound which it has --- heating --- a general formula [Formula 7]



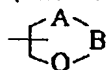
the inside R1 and R2 of a formula --- and [Formula 8]



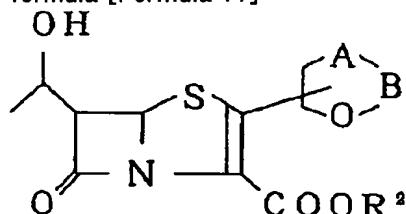
the same meaning as ***** --- expressing --- or [giving the reaction which removes the removal reaction of the protective group R1 of a hydroxyl group, and the protective group R2 of a carboxyl group for the compound which it has, and nothing and the compound subsequently obtained according to the request, and restores an each hydroxyl group and a carboxyl group, making it react with the base permitted on pharmacology if still more nearly required, and making with those salts] --- or a general formula [Formula 9]



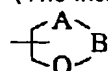
(The inside R1, R2, and Z of a formula, and a radical) [Formula 10]



the same meaning as ***** --- expressing --- the protective group R1 of the hydroxyl group of the Lynn ylide compound which it has --- removing --- further --- heating --- a general formula [Formula 11]



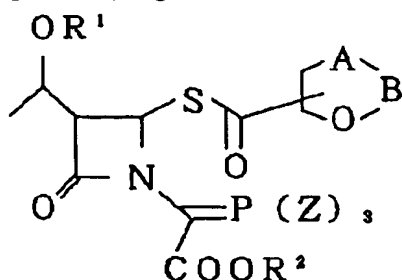
(The inside R2 of a formula, and a radical) [Formula 12]



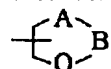
the same meaning as ***** --- expressing --- the manufacturing method of the salt permitted on the penem derivatives which remove the protective group R2 of the carboxyl group of the compound which it has, and a nothing and the compound further obtained

according to the request, give the reaction which restores a carboxyl group, are made to react with the base permitted on pharmacology if still more nearly required, and are made with those salts, and those pharmacology.

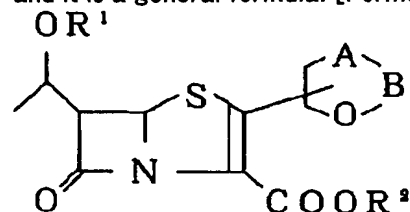
[Claim 6] A general formula [Formula 13]



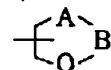
(For the protective group of a hydroxyl group, and R2, the protective group of an allyl group or a carboxyl group and Z are [the inside R1 of a formula] an aryl group.) [Formula 14]



A ** tetrahydropyranyl group is expressed. The Lynn ylide compound which it has is heated and it is a general formula. [Formula 15]

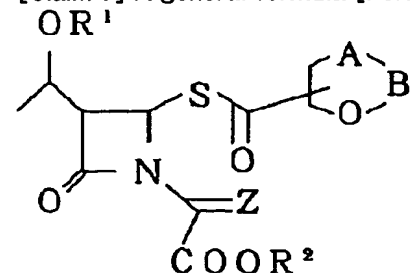


(The inside R1 and R2 of a formula, and a radical) [Formula 16]



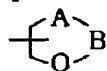
Recrystallization [accept the compound which it has, nothing, and necessity and] then the same meaning as ***** — expressing — One sort thru/or two sorts or more of purification means chosen from the group perform optical resolution. a column chromatography or distribution — thin-layer chromatography — Subsequently, the manufacturing method of the salt permitted on the optical-activity penem derivatives given in the 5th term of a patent claim characterized by making it react with the base which removes the protective group R1 of a hydroxyl group, and the protective group of a carboxyl group, and is permitted on pharmacology if still more nearly required, or those pharmacology.

[Claim 7] A general formula [Formula 17]

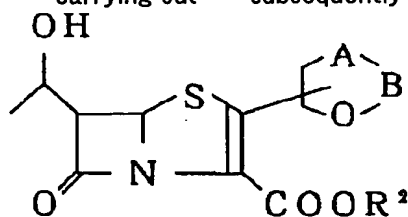


(For the protective group of a hydroxyl group, and R2, the protective group of an allyl group or a carboxyl group and Z are [the inside R1 of a formula] a thoria reel HOSUHONIO radical.)

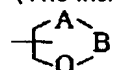
[Formula 18]



a ** tetrahydropyranyl group is expressed. the recrystallization after removing the protective group R1 of the hydroxyl group of the Lynn ylide compound which it has, a column chromatography, or preparative isolation -- thin-layer chromatography -- one sort thru/or two sorts or more of purification means chosen from the group -- using -- optical resolution -- carrying out -- subsequently -- heating -- general formula [Formula 19]

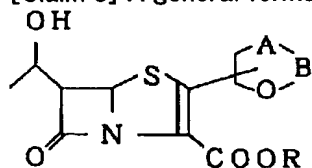


(The inside R2 of a formula, and a radical) [Formula 20]

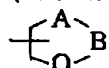


the same meaning as ***** -- having -- the claim characterized by processing with the compound which it has, and nothing and the base which subsequently removes the protective group of a carboxyl group, and is permitted on pharmacology if still more nearly required -- the manufacturing method of optical-activity penem derivatives given in the 5th term, or those salts.

[Claim 8] A general formula [Formula 21]



(The inside R of a formula is hydrogen or an allyl group.) [Formula 22]



A ** tetrahydropyranyl group is expressed. Antimicrobial agent which makes an active principle the salt permitted on the penem derivatives which it has, or those pharmacology.

[Claim 9] An antimicrobial agent given in the 8th term of a patent claim with which a part dosage on the 1st contains an active principle (50mg thru/or 5g).

[Translation done.]

(19)日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-72875

(43)公開日 平成6年(1994)3月15日

(51)Int.Cl.⁵

A 6 1 K 31/43

C 0 7 D 499/88

識別記号

ADZ

庁内整理番号

9360-4C

FI

技術表示箇所

C 0 7 D 499/ 00

C

Z

審査請求 有 発明の数3(全 48 頁)

(21)出願番号

特願平4-272258

(62)分割の表示

特願昭60-47103の分割

(22)出願日

昭和60年(1985)3月9日

(71)出願人 000001904

サントリー株式会社

大阪府大阪市北区堂島浜2丁目1番40号

(72)発明者 石黒 正路

大阪府三島郡島本町若山台1丁目1番1号

サントリー株式会社生物医学研究所内

(72)発明者 岩田 裕光

大阪府三島郡島本町若山台1丁目1番1号

サントリー株式会社生物医学研究所内

(72)発明者 中塚 隆

大阪府三島郡島本町若山台1丁目1番1号

サントリー株式会社生物医学研究所内

(74)代理人 弁理士 竹内 卓

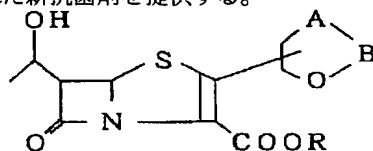
(54)【発明の名称】 ペネム誘導体、その製造法および用途

(57)【要約】

【目的】 活性の優れた新抗菌剤を提供する。

【構成】 次の式(I)

【化1】

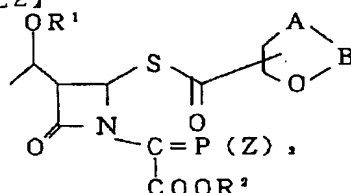


(I)

(式中Rは水素又はアリル基、 $\text{---}\begin{matrix} \text{A} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{---} \quad \text{O} \quad \text{---} \end{matrix} \text{B}$ はテトラヒドロピラニル基を表わす)

を有するペネム誘導体またはそれらの薬理学上許容される塩、およびそれを有効成分とする抗菌剤、ならびに式(I I)

【化2】



(I I)

(式中、R¹は水酸基の保護基、R²はアリル基、またはカルボキシ基の保護基、Zはアリール基を表わす)で示される化合物から出発して、数工程を経て式(I)の誘導体またはその塩を製造する方法。

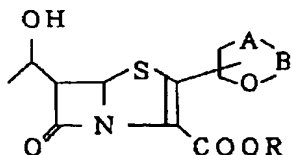
【効果】 式(I)のペネム誘導体またはその塩は強い抗菌活性を示し、かつ毒性も低い。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式

【化1】



(式中Rは水素又はアリル基、

【化2】



はテトラヒドロピラニル基を表わす。)を有するペネム誘導体またはそれらの薬理学上許容されうる塩。

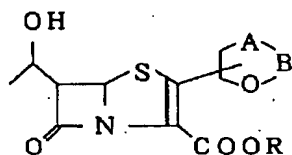
【請求項2】 Rが水素、アリル基、または-COORがナトリウム、カリウムもしくはカルシウム塩の形のカルボキシル基である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

【請求項3】 光学活性体である特許請求の範囲第1項および第2項記載の化合物。

【請求項4】 ペネム環において6位ヒドロキシエチル基の水酸基のつけ根の炭素がR配位でペネム環において5R, 6Sの立体配置を有する特許請求の範囲第1, 2項及び第3項記載の化合物。

【請求項5】 一般式

【化3】



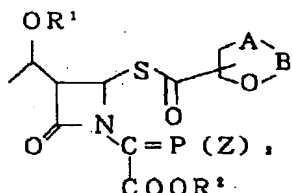
(式中Rは水素又はアリル基、

【化4】



はテトラヒドロピラニル基を表わす。)を有するペネム誘導体または、それらの薬理学上許容される塩を製造するに際し、一般式

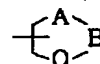
【化5】



(式中基

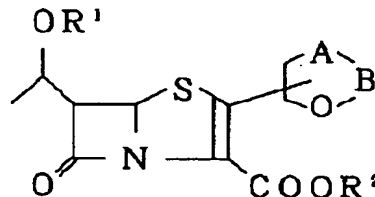
2

【化6】

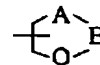


は前記と同一意義を表わし、R¹ は水酸基の保護基、R² はアリル基、又はカルボキシル基の保護基、Zはアリール基を表わす)を有するリン・イリド化合物を加熱して一般式

【化7】

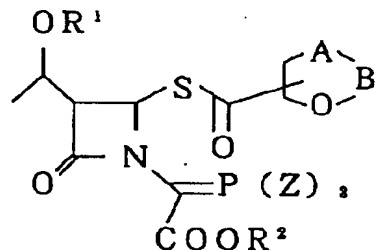
(式中R¹, R² 及び

【化8】

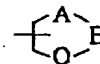


は前記と同一意義を表わす)を有する化合物となし、次いで所望に応じて得られた化合物を水酸基の保護基R¹の除去反応ならびにカルボキシル基の保護基R²を除去して各々水酸基、カルボキシル基を還元する反応に付し、さらに必要ならば薬理学上許容される塩基と反応させてそれらの塩となすか、又は一般式

【化9】

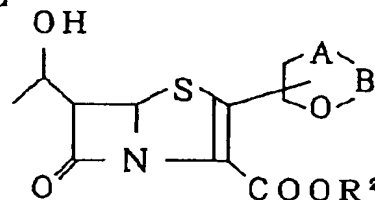
(式中R¹, R², Zおよび基

【化10】



は前記と同一意義を表わす)を有するリン・イリド化合物の水酸基の保護基R¹を除去し、さらに加熱して一般式

【化11】



3

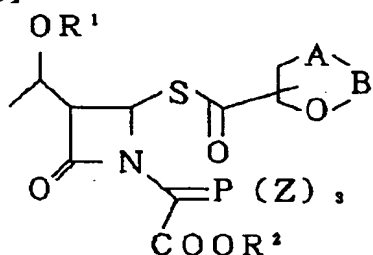
(式中 R^2 および基
【化12】



は前記と同一意義を表わす)を有する化合物となし、さらに所望に応じて得られた化合物のカルボキシル基の保護基 R^2 を除去し、カルボキシル基を還元する反応に付し、さらに必要ならば薬理学上許容される塩基と反応させてそれらの塩となすペネム誘導体およびそれらの薬理学上許容される塩の製造法。

【請求項6】 一般式

【化13】



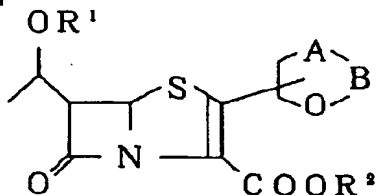
(式中 R^1 は水酸基の保護基、 R^2 はアリール基又はカルボキシル基の保護基、Zはアリール基、

【化14】



はテトラヒドロピラニル基を表わす。)を有するリン・イリド化合物を加熱して一般式

【化15】



(式中 R^1 、 R^2 および基

【化16】

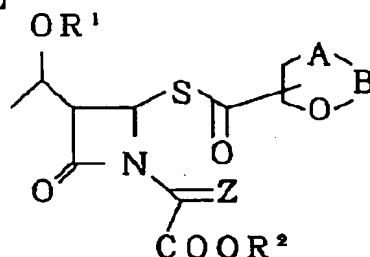


は前記と同一意義を表わす)を有する化合物となし、必要に応じて次に再結晶、カラムクロマトグラフィー又は分散薄層クロマトグラフィーなる群から選ばれた1種ないし2種以上の精製手段により光学分割を行ない、次いで水酸基の保護基 R^1 およびカルボキシル基の保護基を除去し、さらに必要ならば薬理学上許容される塩基と反応させることを特徴とする特許請求の範囲第5項記載の光学活性ペネム誘導体又はそれらの薬理学上許容される塩の製造法。

4

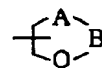
【請求項7】 一般式

【化17】



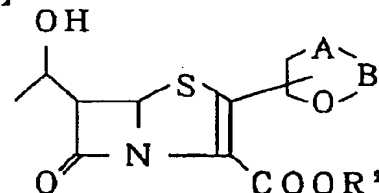
(式中 R^1 は水酸基の保護基、 R^2 はアリール基又はカルボキシル基の保護基、Zはトリアリールホスホニオ基、

【化18】



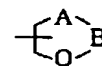
はテトラヒドロピラニル基を表わす。)を有するリン・イリド化合物の水酸基の保護基 R^1 を除去したのち再結晶、カラムクロマトグラフィー又は分散薄層クロマトグラフィーなる群から選ばれた1種ないし2種以上の精製手段を用い光学分割し、次いで加熱し一般式

【化19】



(式中 R^2 および基

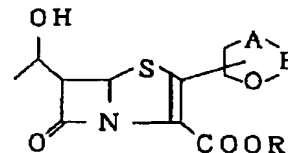
【化20】



は前記と同一意義を有する)を有する化合物となし、次いでカルボキシル基の保護基を除去し、さらに必要ならば薬理学上許容される塩基と処理することを特徴とする特許請求の範囲第5項記載の光学活性ペネム誘導体又はそれらの塩の製造法。

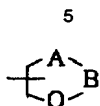
【請求項8】 一般式

【化21】



(式中Rは水素又はアリール基、

【化22】



はテトラヒドロピラニル基を表わす。)を有するペネム誘導体又はそれらの薬理学上許容される塩を有効成分とする抗菌剤。

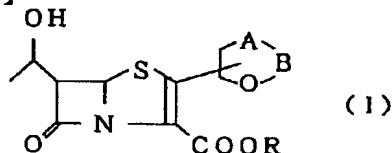
【請求項9】 1日分用量が50mgないし5gの有効成分を含有する特許請求の範囲第8項記載の抗菌剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

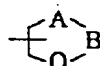
【産業上の利用分野】本発明は一般式(Ⅰ)

【化23】



(式中Rは水素又はアリル基、

【化24】



は、テトラヒドロフリル基、1,4-ジオキサニル基、5-オキソ-オキサニル基、2-オキソ-1,3-ジオキサニル基または1,3-ジオキサニル基を表わす。)を有するペネム誘導体またはそれらの薬理学上許容される塩に関する。

【0002】本発明に係る前記一般式(Ⅰ)を有する化合物は新規化合物であり、グラム陽性菌およびグラム陰性菌等の感染症の治療に対して極めて顕著な効果を有し、医薬品のみならず動物薬として広範囲に使用されう

る。

【0003】
【従来の技術】フレミング(Fleming)によるペニシリンの発明と、フローリー(Florey)らによるペニシリンの化学療法剤としての用途を端緒として多種多様の抗生物質が発明され使用されてきたことは周知のことである。抗生物質の分野において今日わが国において最も汎用されている抗生物質はβ-ラクタム類であり、全抗生物質の80%以上を占めている。

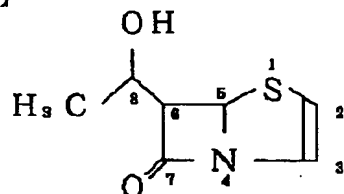
【0004】このようにβ-ラクタム抗生物質が広く使用されている理由は抗菌活性の強さや、抗菌スペクトルの広さの他に安全性が高いこともある。これらβ-ラクタム抗生物質が広く使用されてきたのは、これらが発酵によって得られることもある。

【0005】微生物によって生産されるβ-ラクタム剤にはペニシリン、セファロスポリン、ノカルジシン、クラブラン酸、カルバペネムなどがある。カルバペネム化合物はすでに数多くが放線菌やバクテリアにより産生さ

6

れているが、ペネム化合物は非天然型β-ラクタムであり、いまだ天然から見い出されていない。

【0006】ペネム骨格は以下に示す構造式のように、【化25】



カルバペネム骨格の1位メチレン基を硫黄原子で置換したもので両者は極めて類似した構造を有する。又ペニシリンのペネム骨格は環内に大きな歪を持ち、一方セファロスポリンのセファム骨格は6員環内の二重結合により安定化が妨げられ細菌の細胞壁合成に関与しているトランスペプチダーゼを反応し、その働きを阻害する。これらのことよりペネム骨格にも強力な活性が期待された。

【0007】事実1-チアチエナマイシン(S. OhyaらAntimicrob. Agents Chemother., 21巻, 492頁, 1982年)やSch 29482(A. K. GangulyらJ. Antimicrob. Chemother., (Suppl. C) 9巻, 1頁, 1982年)などに強力な活性が見い出されている。

【0008】前述した如く、骨格の類似性などから数多くのペネム誘導体が合成されている。例えば特開昭54-119486, 特開昭54-88291, 特開昭56-25110, 特開昭57-9784などが挙げられる。

【0009】又これらペネム誘導体の合成も数多く報告されている。例えばA. Longoら[Gazz. Chim. Ital., 111巻, 371-77頁, 1981年]、V. M. Girijavallabhanら[Tetrahedron Letters., 22巻, 3485頁, 1981年]などが挙げられる。

【0010】

【発明が解決しようとする課題】本発明者らは新しい抗生物質を開発することを考えβ-ラクタム抗生物質に照準をあわせた。

【0011】β-ラクタム抗生物質のなかでもペネム化合物はその生物学的評価が未だ不明な点も多いが一般に化学的に安定であり腎デヒドロペプチダーゼ1に対してカルバペネムより安定である。

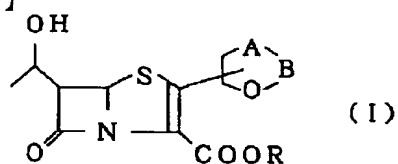
【0012】これらの利点を有しさらに広範囲のグラム陽性菌、グラム陰性菌に強力な抗菌活性を持ち、その上経口でも使用が可能であるペネム誘導体を見出すべく研究を行ない本発明を完成させた。又この研究の一部として合成法の改良も種々行ない、より安価にペネム誘導体を合成することもあわせて行なった。

【0013】

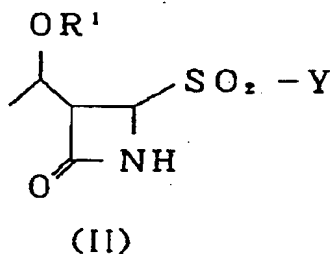
7

【課題を解決するための手段】本発明は一般式 (I)

【化26】

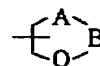


(式中Rは水素又はアリル基、



又は

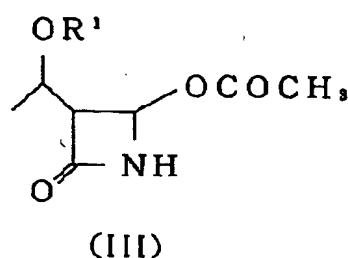
【化27】



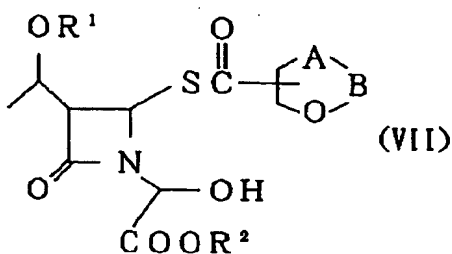
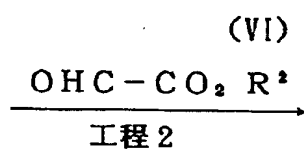
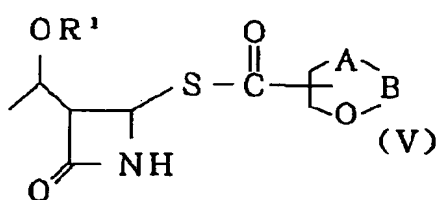
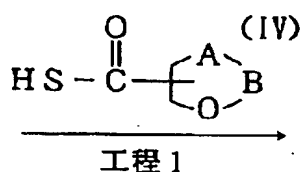
は、前記と同一意義を有する)を有するペネム誘導体またはそれらの薬理学上許容される塩である。

【0014】前記一般式 (I) で表わされるペネム誘導体は以下の方法で合成することができる。

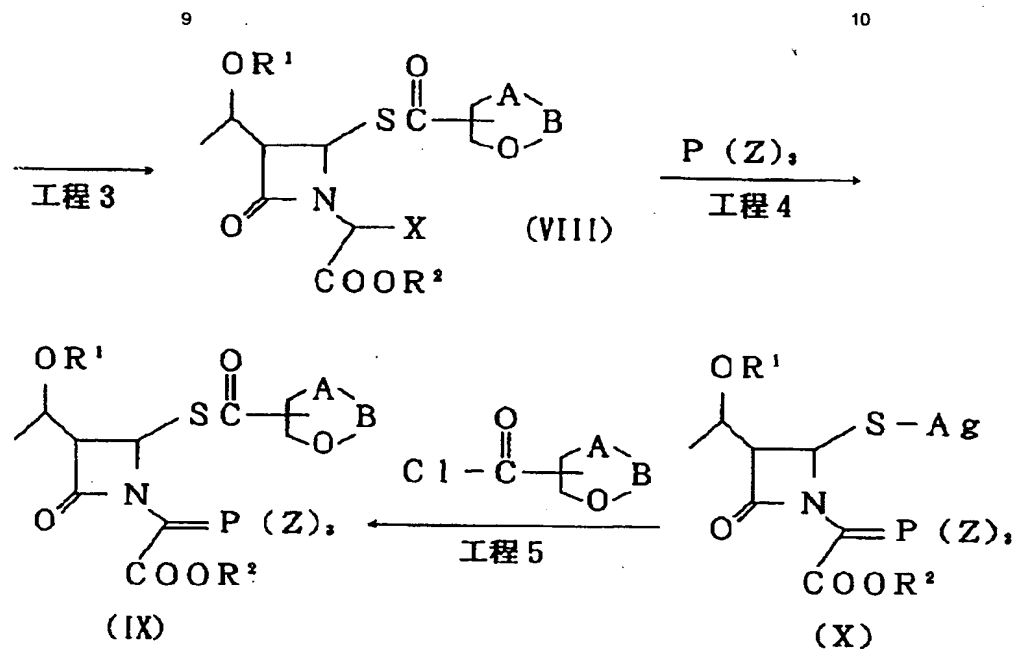
【化28】



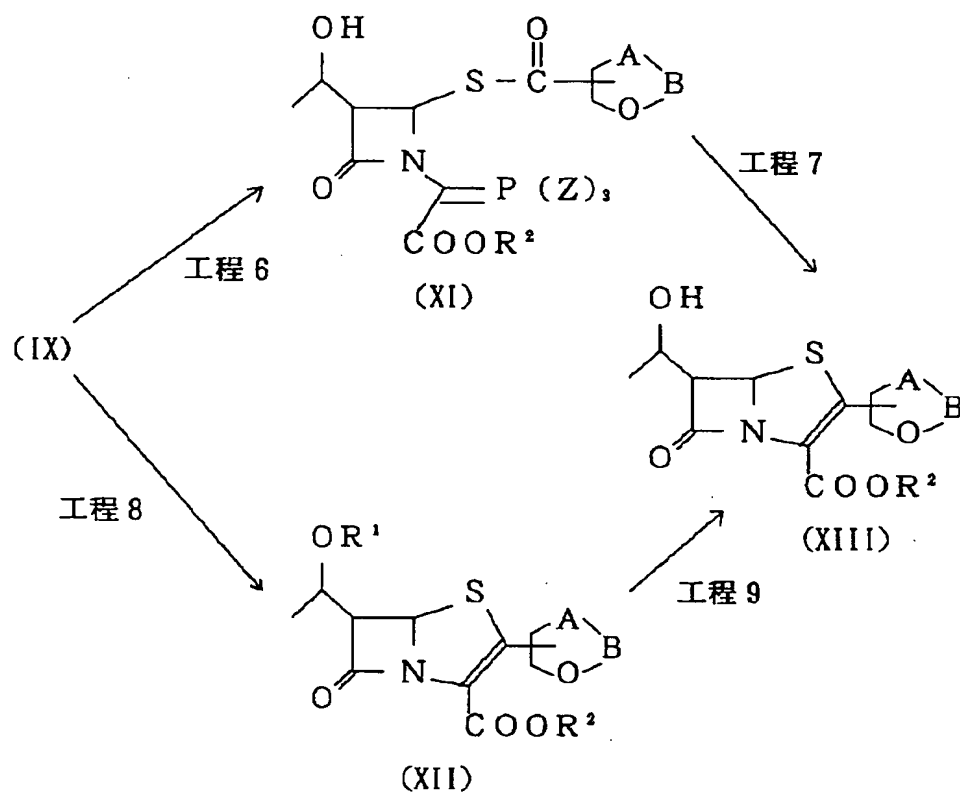
【化29】



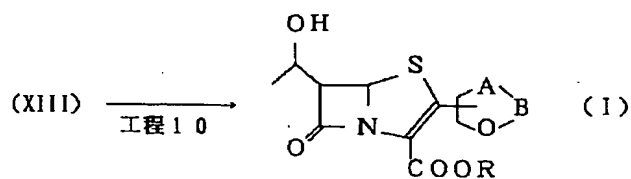
【化30】



【化31】



【化32】



【0015】(式中Rおよび基

11



は前記と同一意義、 R^2 はカルボキシ基の保護基又はアリル基、Xはハロゲン、Zはアリール基を表わす。)

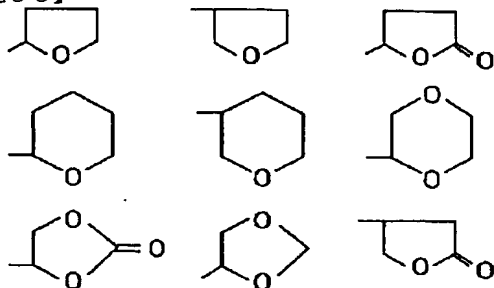
【0016】基

【化34】



部分を表わす具体的な化合物を例示すると、

【化35】



が挙げられる。

【0017】前記一般式(I)を有する化合物においては不斉炭素原子に基づく光学異性体および立体異性体が存在し、これらがすべて平面式で示されているが、これによって本発明の記載の範囲は限定されるものでない。しかしながら、好適にはベネム骨格の5位の炭素原子がR配位を有し、6位の炭素原子がS配位の化合物を選択することができる。

【0018】6位置換基である1-ヒドロキシエチル基に関してはR配位が好ましく、2位置換基に関してはそのα位炭素がR配位のものが選択される。

【0019】前述の工程を順次説明する。第1工程は一般式(V)を有するチオカルボン酸エステルを得る工程で、一般式(II)又は(III)のアゼチジノン誘導体と、1.5~2当量の一般式(IV)で示されるチオカルボン酸を水とメタノール、エタノールなどのアルコール類、アセトン、メチルエチルケトンなどのケトン類、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類を溶剤として水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物又はナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなどのアルカリ金属アルコキシドの添加で反応液のpHを8ないし10とすることにより反応は進行する。反応終了後、うすめた鉱酸で中和し、水と混合しない有機溶媒を用い抽出し、有機溶媒層を水洗する。乾燥剤で乾燥したのち、有機溶媒を留去することにより目的物(V)は得られる。このようにして得られた目的化合物は精製することなく次の工程に使用されるものもあるが、必要ならばカラムクロマトグラフィー、分取薄層クロマトグラフィー、再結晶などによりさらに

12

精製することができる。

【0020】第2工程は一般式(VII)で示されるN-ヒドロキシエステル体を製造する工程で、前記一般式(V)を有する化合物に一般式(VI)で表わされるグリオキシル酸エステルをテトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類中で加熱還流することにより目的とする付加物である一般式(VII)の化合物は得られる。本工程の生成物は溶剤を留去することにより得られ、多くの場合精製することなく次の工程に使用されるが、場合によりカラムクロマトグラフィー、再結晶等によって精製することができる。

【0021】第3工程はハロゲン化し一般式(VII)で表わされる化合物を製造する工程である。本工程の反応を実施するにあたって、一般式(VII)で表わされる化合物を有機溶剤で希釈し塩基存在下塩化チオニル、臭化チオニルの様なハロゲン化チオニル、オキシ塩化リンのようなオキシハロゲン化リン、五塩化リンで代表されるハロゲン化リンと接触させることによって達成される。本工程において温度は-40℃~0℃が好ましく、反応は数時間以内に終了する。

【0022】又本工程で用いられる塩基としてはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン又はルチジン等の有機塩基が好ましい。溶剤は本反応に関与しないものであればよいがテトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒、塩化メチレン、クロロホルム等の塩素系溶媒が好適である。

【0023】本工程の生成物は、反応後、水と混和しない有機溶剤で希釈したのち、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水で洗浄し、乾燥剤を加え乾燥し、溶剤を留去することにより得られる。本工程の生成物は精製することなく次の工程に使用されるが、再結晶、カラムクロマトグラフィー、分取薄層クロマトグラフィー等の精製手段を用い精製してもよい。また場合によっては、反応終了後不溶物を濾別し、濾液を濃縮することにより精製することなく次の工程へ用いることもできる。

【0024】第4工程は一般式(IX)で表わされるリン-イリド化合物を製造する工程である。

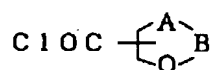
【0025】本工程の反応を実施するにあたって、反応は前記一般式(VIII)で示される化合物を有機溶剤に混和し塩基存在下トリフェニルホスフィン等のトリアリールホスフィンと処理する。反応温度は通常室温~100℃でよく用いられる塩基としては、トリエチル、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ルチジンなどの有機塩基が好ましく、溶剤はテトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル系、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素系、シクロヘキサンなどの脂肪族炭化水素系が好適である。

【0026】反応終了後、目的化合物(IX)は希酸、希アルカリ、水で順次洗浄し、乾燥剤で乾燥したのち濃

縮することにより得られる。このようにして得られた目的化合物は、必要ならばカラムクロマトグラフィー、再結晶法、分取薄層クロマトグラフィー等の精製手段により精製することができる。

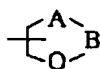
【0027】一方一般式(X)で表わされる公知化合物(特開昭56-25110)と一般式

【化36】



(式中、基

【化37】



は前記と同一意義を表わす)で表わされる酸塩化物を塩化メチレン、クロロホルム等の塩素系、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶剤中混合することにより一般式(IX)で表わされる目的化合物は得られる。

【0028】この工程5を実施するにあたって、反応は通常0℃ないし室温が好適で、5時間以内に終了する。反応終了後、不溶物(主に銀塩)を濾過により除き、水で洗い、乾燥剤にて乾燥後濃縮することにより目的化合物(IX)は得られる。

【0029】このようにして得られる目的化合物(IX)は必要ならば工程4で示される精製手段により精製することができる。

【0030】第6工程は一般式(XI)で表わされる化合物を製造する工程である。

【0031】水酸基の保護法は、それぞれの保護基の性質により取り除く方法は異なる。例えばt-ブチルジメチルシリル基などのシリル系保護基を保護基として用いた場合には溶剤で一般式(IX)を有する化合物を希釈し、フッ化テトラブチルアンモニウムを接触させることにより容易に反応は進行する。反応は室温付近でよく、使用する溶剤はジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル系有機溶剤が好適である。

【0032】反応終了後、混合物を水と混和しない有機溶剤で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水で順次洗浄し、乾燥剤にて乾燥した後濃縮することにより目的化合物(XI)は得られる。この化合物(XI)はこのまま次の工程に使用できるが、必要ならばカラムクロマトグラフィー、再結晶、分取薄層クロマトグラフィー等の精製手段により精製することができる。

【0033】第7工程は一般式(XIII)を有するペネム誘導体を製造する工程で、一般式(XI)を有する化合物を溶剤中加熱、閉環反応させる工程である。

【0034】本工程の実施にあたって、反応に使用される溶剤は特に限定はないが、ベンゼン、トルエン、キシ

レン等の芳香族炭化水素系、ジオキサン、ジエトキシエタン等のエーテル系溶剤が好適である。

【0035】反応終了後、本工程の目的化合物(XIII)は、混合物より減圧下で溶剤を留去することによって得ることができる。このようにして得られた化合物(XIII)は、必要ならばカラムクロマトグラフィー、再結晶、分取薄層クロマトグラフィーによりさらに精製することができる。

【0036】第8工程は一般式(XII)を有するペネム誘導体を製造する工程で一般式(IX)のリンーイリド化合物を工程7と同様に加熱、閉環反応させる工程である。

【0037】本工程は第7工程と同様で、反応終了後、濃縮することにより目的化合物(XII)は得られる。このようにして得られた化合物は必要ならばカラムクロマトグラフィー、再結晶、分取薄層クロマトグラフィー等の常法により精製することができる。

【0038】第9工程は前述した一般式(XIII)を有するペネム誘導体を製造する工程である。

【0039】本工程は前述した工程6と全く同様に行なうことができる。工程9も工程6と同様に一般的な精製法、例えばカラムクロマトグラフィー、再結晶、分取薄層クロマトグラフィーなどを用い精製することができる。

【0040】第10工程は一般式(I)を有するペネム誘導体を製造する工程で、一般式(XIII)を有するペネム誘導体のカルボキシ基の保護基を除去する工程である。保護基の除去はその種類によって異なるが、一般にこの分野の技術で知られている方法によって除去される。好適には、保護基が例えばベンジル、パラニトロベンジルのようなアラルキル基の場合には水素およびパラジウム炭素のような接触還元触媒または硫化ナトリウムのようなアルカリ金属硫化物を作用させる方法が挙げられる。

【0041】又保護基がアリル基の場合はトリアリールホスフィン、パラジウムテトラキストリアリールホスフィンを用いる方法が例示されるし、パラジウムテトラキストリアリールホスフィン、トリブチルチンヒドريدを用いる方法も挙げられる。

【0042】反応は溶剤の存在下で行なわれ、使用される溶剤は本反応に関与しないものであれば特に限定はないが、メタノール、エタノールなどのアルコール類、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類、酢酸エチル、酢酸メチルなどのエステル類、酢酸などの脂肪酸およびこれらの有機溶剤と水との混合溶剤が好適である。

【0043】保護基がアラルキル基の場合、反応終了後不溶物を濾過により除き、水および水と混和しない有機溶媒を加え水と有機溶媒層に分配したのち水層を濃縮することにより脱保護された目的化合物は得られる。この

【0044】以上の工程のうち、工程1～工程10で、本発明化合物の一般的合成法を記述したが、これらが光学活性体の合成にも全く同じように使用できることはいうまでもない。一般式(II)又は(III)を有する化合物として光学活性体を使用した場合、一般式

$$\text{HS}-\overset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-\left[\begin{array}{c} \text{A} \\ | \\ \text{O} \end{array}\right]_{\text{B}} \quad \text{又は} \quad \text{Cl}-\overset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-\left[\begin{array}{c} \text{A} \\ | \\ \text{O} \end{array}\right]_{\text{B}}$$

(IV) (IV')

【化39】



【化 4 0】



【化 4 1】



【0048】本発明の前記一般式（I）において基Rが水素原子であるものは必要に応じて薬理学上許容される塩の形にすることが出来る。そのような塩としては、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムのような無機金属の塩、リジンなどのアミノ酸塩あ

【0051】本発明の化合物は標準的な試験管内の希釈試験法で試験することにより測定され得る抗菌活性を有している。このような標準微生物学的方法を使用してスタフィロкокカス・アウレウス (*Staphylococcus aureus*)、ミクロкокカス・ルテウス (*Micrococcus luteus*) などのグラム陽性菌、エッセルヒア・コリ (*Escherichia coli*)、クレブシエラ・ニウモニア (*Klebsiella pneumoniae*)、セラチア・マルセッセンス (*Serratia marcescens*)、プロテウス・モルガニー (*Proteus morgani*)、エンテロバクター・クロアカ (*Enterobacter cloacae*)、アルカリゲネス・フェカリス (*Alcaligenes faecalis*)、などのグラム陰性菌、プロテウス・ブルガリス (*Proteus vulgaris*) 又嫌気性菌としてバクテロイデス・フラギリス (*Bacteroides fragilis*)、フソバクテリウム・バリウム (*Fusobacterium varium*) に対して0.025~50 $\mu\text{g/ml}$ の試験量で活性を示すことが見いだされた。

【0054】経口投与のためには錠剤またはカプセル剤を用いることができ、これらは活性成分と共に希釈剤、例えば乳糖、グルコース、シュクロース、マンニトール、ソルビトールおよびセルロースと滑剤、例えばタル

ク、ステアリン酸もしくはその塩を含み、錠剤はさらに、結合剤、例えば珪酸マグネシウム、澱粉などを含有してもよい。

【0055】非経口投与、すなわち筋肉内投与、皮下投与に適するには等張水性溶液又は懸濁液が適当である。本発明の化合物は人間用のみならず、動物用にも用いられる。

【0056】本発明の化合物の合成において使用される保護基はβ-ラクタムの技術分野で通常使用される保護基のどれでもよい。適当な水酸基の保護基はt-ブチルジメチルシリル基、t-ブトキシカルボニル基、p-ニトロベンジルオキシカルボニル基および2, 2, 2-トリ

カプセル剤

番号	成分	mg/カプセル	mg/カプセル
1	活性成分	250	100
2	トウモロコシデンプン	20	10
3	ステアリン酸マグネシウム	5	2
全量		275	112

【0060】(製造方法) 番号1および2の成分を適当な混合機でまぜ、番号3の成分を加えさらに混合した。その混合物をカプセル封入機を使用して充填した。

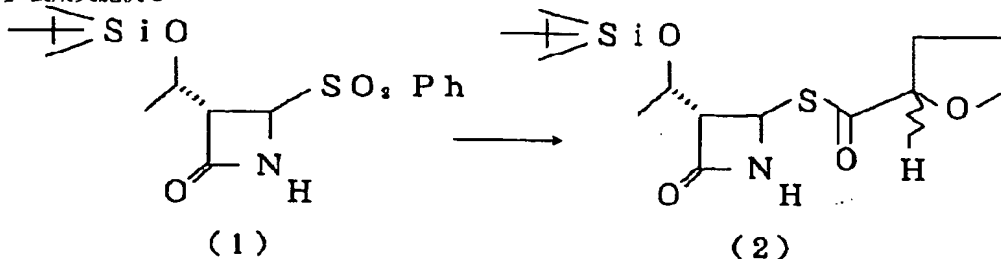
【0061】製剤実施例2 錠剤

番号	成分	mg/錠
1	活性成分	250
2	乳糖	55
3	トウモロコシデンプン	40
4	ステアリン酸マグネシウム	5

全量 350

【0062】(製造方法) 番号1~3の成分を適当な混合機で混合した。番号4の成分を加えて数分間混合した。この混合物を適当な錠剤成形機で所定の大きさおよび重さに圧縮した。

【0063】製剤実施例3



(1' R, 3 R, 4 R及び1' S, 3 R, 4 S) - 3 - (1-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル) - 4-フェニルスルホニル - 2-アゼチジノン (1.953 g, 5.29ミリモル) をアセトン (40 ml) に溶解し、水 (14 ml) を加えた。この混合物にテトラヒドロフラン - 2-チオカルボン酸 (1.28

リクロロエトキシカルボニル基などが挙げられる。

【0057】カルボキシル基の保護基としてはアリル基、2, 2, 2-トリクロロエチル基、t-ブチル基、p-ニトロベンジル基などであり、アリル基が好ましい。

【0058】次の製剤実施例において、活性成分は、たとえば、(1' R, 2' R, 5 R, 6 S) - 6 - (1'-ヒドロキシエチル) - 2 - (2' - テトラヒドロフラン) ペネム - 3 - カルボン酸カリウム塩または等量の他の本発明化合物のいずれであってもよい。

【0059】製剤実施例1

注射用剤

成分	1 アンプル中の量		
活性成分	1.0 g	0.5 g	0.25 g

製造方法

【0064】活性成分の無菌水溶液を20 ml, 10 mlまたは5 mlのアンプル中に活性成分が1.0 g, 0.5 g又は0.25 gとなるように充填、密封した。

【0065】参考例1

(1' R, 2' R, 3 S, 4 R及び1' R, 2' S, 3 S, 4 R及び1' S, 2' R, 3 R, 4 S及び1' S, 2' S, 3 R, 4 S) - 3 - (1'-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル) - 4 - (2' - テトラヒドロフランイルチオ) - 2 - アゼチジノン (2)

【0066】

【化42】

g, 9.68ミリモル) を加え、攪拌下0℃にて1 N NaOHを滴下しpH11.0とした。次いで1 N HClにてpH7.0とした後混合物をクロロホルムにて抽出し、有機層を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (シリカゲル70 g, ヘキサン: 酢酸エチル

=5:1) にて精製し、標記化合物 (2) を無色油状物として1.139 g (60%) 得た。

【0067】

【数1】

IR_{film} (cm^{-1}): 3270 (アミドNH), 1782 (ラクタム C=O), 1702 (チオエステルC=O)

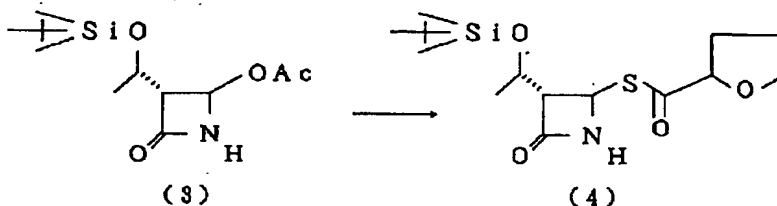
NMR δ (CDCl_3): 1.20 (1.5H, d), 1.21 (1.5H, d), 1.87-2.36 (4H, m), 3.14-3.24 (1H, m), 3.92-4.20 (2H, m), 4.20-4.33 (1H, m), 4.48 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, 5Hz), 5.19 (0.5H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 5.23 (0.5H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 6.28 (0.5H, br. s), 0.30 (0.5H, br. s)

【0068】参考例2

(1' R, 2' ' R, 3 S, 4 R 及び 1' R, 2' ' S, 3 S, 4 R) -3-(1' -tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル) -4-(2' ' -テトラヒドロフラノイルチオ) -2-アゼチジノン (4)

【0069】

【化43】



(1' R, 3 S, 4 R) -4-アセトキシ-3-(1' -tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル) -2-アゼチジノン (3) (2.26 g, 7.9ミリモル) をテトラヒドロフラン (170ml) 及び水 (60ml) の混合物に、テトラヒドロフラン-2-チオカルボン酸 (2.09 g, 15.8ミリモル; 2R/2S=1/1の混合物) を加えた。この混合物に攪拌下、1N水酸化ナトリウムを滴下し、pH7.3とした。15分攪拌し、さらにテトラヒドロフラン-2-チオカルボン酸 (0.32 g, 2.4ミリモル) を加え、1N水酸化ナトリウムにてpH8.0とした。

【0070】混合物に水 (50ml) を加え、酢酸エチル (150ml) にて3回抽出し、有機層を水洗し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去し、得られ

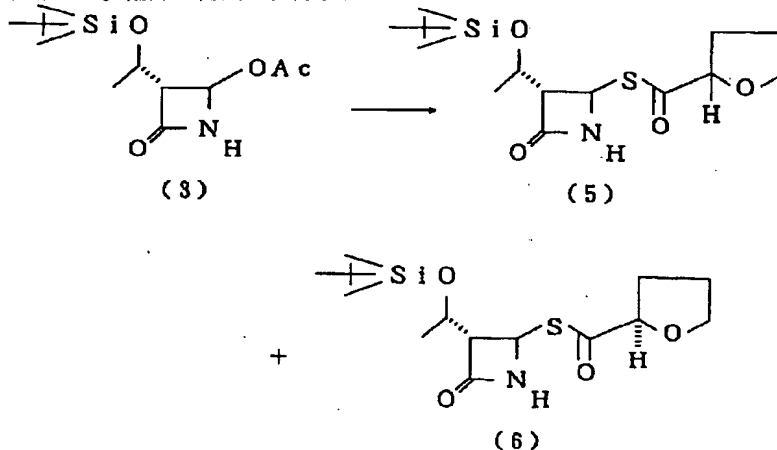
た粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、標記化合物 (4) を無色油状物として2.34 g (82%) 得た。

【0071】参考例3

(1' R, 2' ' R, 3 S, 4 R) -3-(1' -tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル) -4-(2' ' -テトラヒドロフラノイルチオ) -2-アゼチジノン (5) 及び (1' R, 2' ' R, 3 S, 4 R) -3-(1' -tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル) -4-(2' ' -テトラヒドロフラノイル) -2-アゼチジノン (6)

【0072】(A)

【化44】



(1' R, 3 S, 4 R) -4-アセトキシ-3-(1' -tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル) -2- 50

ーアゼチジノン (3) (3.28 g, 11.4 ミリモル) をテトラヒドロフラン (170 ml) 及び水 (60 ml) の混合物に、テトラヒドロフラン-2-チオカルボン酸 (1.51 g, 14.7 ミリモル; 分割により得られた 2R/2S=3/1 の混合物) を加えた。この混合物を実施例 2 と同様に処理し、得られた粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル 600 g, 4% 酢酸エチル-クロロホルム) にて注意深く分離し、第

$\text{IR}_{\text{max}} (\text{cm}^{-1}) : 3310 (\text{NH}), 1770 (\text{ラクタム C=O}),$
 $1688 (\text{チオエステル C=O})$

$\text{NMR} \delta (\text{CDCl}_3) : 0.08 (6\text{H}, \text{S}), 0.88 (9\text{H}, \text{S}), 1.19 (3\text{H}, \text{d}, J=6.0 \text{ Hz}), 1.86-2.37 (4\text{H}, \text{m}), 3.17 (1\text{H}, \text{d}, \text{d}), 3.91-4.12 (2\text{H}, \text{m}), 4.21-4.32 (1\text{H}, \text{m}), 4.48 (1\text{H}, \text{d}, J=5 \text{ Hz}, 5 \text{ Hz}), 5.23 (1\text{H}, \text{d}, J=2.6 \text{ Hz}), 6.34 (1\text{H}, \text{br. s})$

$\text{IR}_{\text{max}} (\text{cm}^{-1}) : 3310 (\text{NH}), 1778 (\text{ラクタム C=O}),$
 $1688 (\text{チオエステル C=O})$

$\text{NMR} \delta (\text{CDCl}_3) : 0.08 (6\text{H}, \text{S}), 0.88 (9\text{H}, \text{S}), 1.21 (3\text{H}, \text{d}, J=6 \text{ Hz}), 1.83-2.38 (4\text{H}, \text{m}), 3.18 (1\text{H}, \text{d}, \text{d}), 3.90-4.18 (2\text{H}, \text{m}), 4.20-4.33 (1\text{H}, \text{m}), 4.48 (1\text{H}, \text{d},$

一分画を濃縮し (1' R, 2' S, 3 S, 4 R) -3- (1' -tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル) -4- (2' -テトラヒドロフランイルチオ) -2-アゼチジノン (5) を無色固型物として 1.09 g 得た。

【0073】

【数2】

【0074】第2分画を濃縮し (1' R, 2' R, 3 S, 4 R) -3- (1' -tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル) -4- (2' -テトラヒドロフランイルチオ) -2-アゼチジノン (6) を無色油状物として 2.26 g 得た。

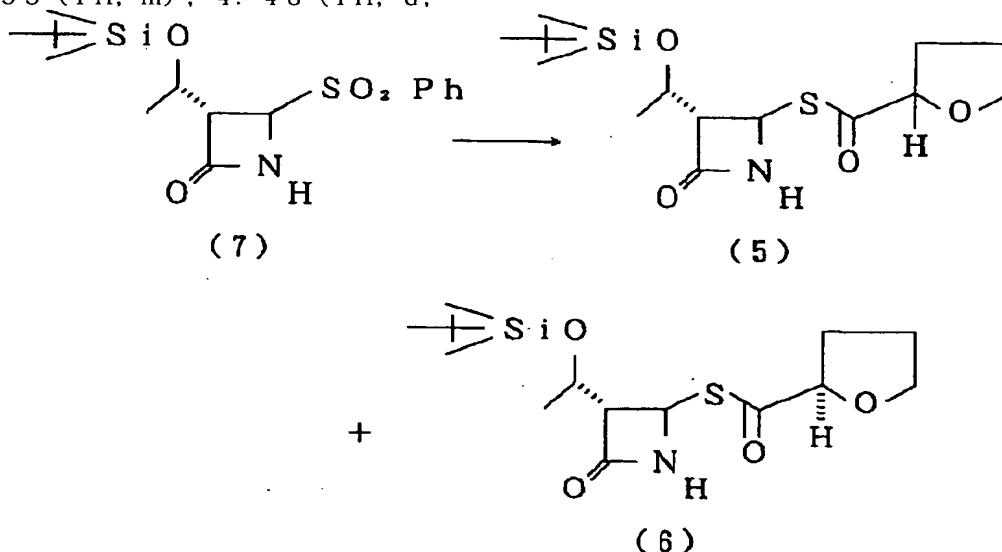
【0075】

【数3】

$\text{d}, J=5 \text{ Hz}, 5 \text{ Hz}), 5.19 (1\text{H}, \text{d}, J=2.6 \text{ Hz}), 6.40 (1\text{H}, \text{br. s})$

【0076】(B)

【化45】



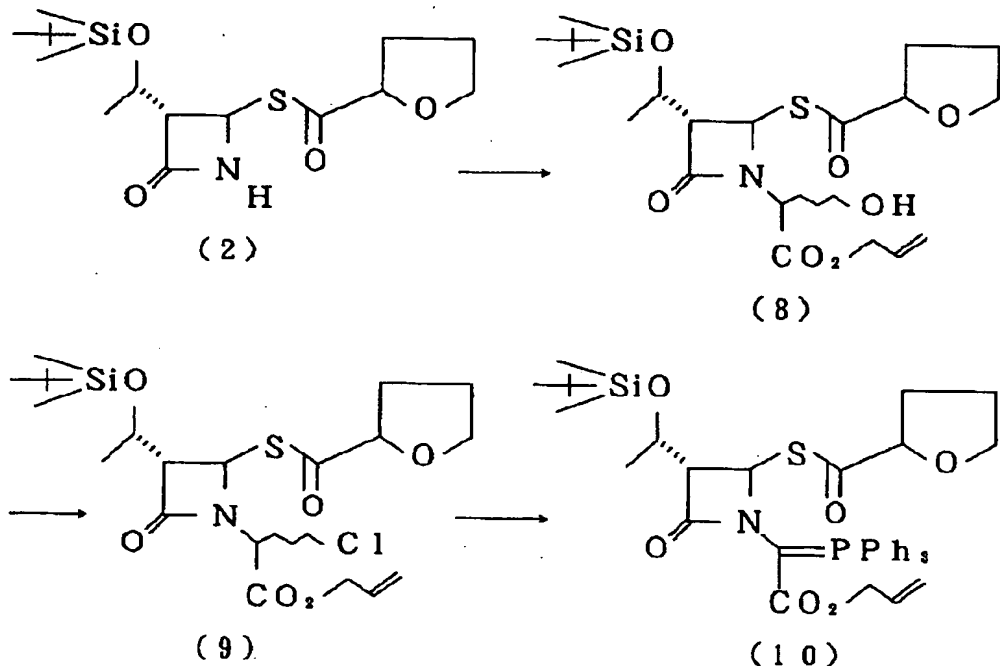
【0077】(1' R, 3 S, 4 R) -3- (1' -tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル) -4-フェニルスルホニル-2-アゼチジノン (7) (9.26 g, 25.06 ミリモル) とテトラヒドロフラン-2-チオカルボン酸 (4.96 g, 37.5 ミリモル; 分割に

より得られた 2R/2S=3/1 の混合物) を実施例 1 と同様に処理し、得られた粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル 1200 g, 4% 酢酸エチル-クロロホルム) にて精製し、(1' R, 2' S, 3 S, 4 R) -3- (1' -tert-ブチルジメチルシ

23

リルオキシエチル) - 4 - (2' - テトラヒドロフラノイルチオ) - 2 - アゼチジノン (5) を無色固型物として 1.67 g 得、このもののスペクトルデータは参考例 3 - (A) で得られたものと完全に一致した。また (1' R, 2' R, 3 S, 4 R) - 3 - (1' - tert - ブチルジメチルシリルオキシエチル) - 4 - (2' - テトラヒドロフラノイルチオ) - 2 - アゼチジノン (6) を無色油状物として 5.46 g 得、このもののスペクトルデータは参考例 3 - (A) で得られたものと完全に一致した。

【0078】参考例 4



【0080】(1' R, 2' R, 3 S, 4 R 及び 1' R, 2' S, 3 S, 4 R 及び 1' S, 2' R, 3 R, 4 S 及び 1' S, 2' S, 3 R, 4 S) - 3 - (1' - tert - ブチルジメチルシリルオキシエチル) - 4 - (2' - テトラヒドロフラノイルチオ) - 2 - アゼチジノン (2) (1.225 g, 3.41 ミリモル) とグリオキシル酸アリルエステル (0.540 g, 4.09 ミリモル) をベンゼン (100 ml) に溶解し、25 時間加熱還流した。共沸される水はモレキュラーシープス 4 A を通し除去した。減圧下ベンゼンを留去し、得られたアルコール化合物 (8) は精製することなく用いた。

【0081】粗アルコール化合物 (8) (1.61 g) をテトラヒドロフラン (5 ml) に溶解し、2,6 - エルチジン (0.48 ml) を加えた。-10℃にて攪拌し、この混合物に塩化チオニル (0.25 ml) を加えた。20 分後混合物を氷水 (50 ml) に移し、これをクロロホルムにて 3 回抽出した。クロロホルム層は水洗

24

(1' R, 2' R, 3 S, 4 R 及び 1' R, 2' S, 3 S, 4 R 及び 1' S, 2' R, 3 R, 4 S 及び 1' S, 2' S, 3 R, 4 S) - 1 - (1' - アリルオキシカルボニル - 2' - トリフェニルホスホラニリデンメチル) - 3 - (1' - tert - ブチルジメチルシリルオキシエチル) - 4 - (2' - テトラヒドロフラノイルチオ) - 2 - アゼチジノン (10)

【0079】(A)

【化 46】

し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物はフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル 35 g, 酢酸エチル:ヘキサン=1:3) にて精製し、(1' R, 2' R, 3 S, 4 R 及び 1' R, 2' S, 3 S, 4 R 及び 1' S, 2' R, 3 R, 4 S 及び 1' S, 2' S, 3 R, 4 S) - 1 - (1' - アリルオキシカルボニル - 2' - クロロメチル) - 3 - (1' - tert - ブチルジメチルシリルオキシエチル) - 4 - (2' - テトラヒドロフラノイルチオ) - 2 - アゼチジノン (9) を淡黄色油状物として 1.242 g (74%) 得た。

【0082】クロル化合物 (9) (1.242 g, 2.52 ミリモル), トリフェニルホスフィン (1.322 g, 5.04 ミリモル) 及び 2,6 - エルチジン (0.324 g, 3.02 ミリモル) の混合物をテトラヒドロフラン (15 ml) に溶解し、55-60℃にて 75 時間攪拌した。不溶物をろ別し、ロ液を酢酸エチルにて希釈し、水洗し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を

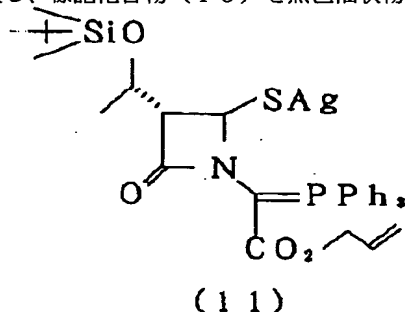
10

40

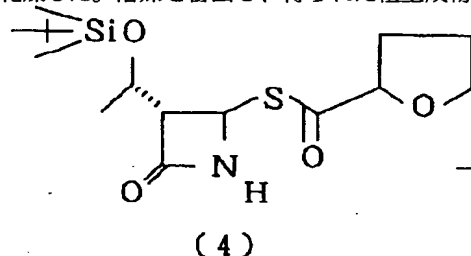
50

25

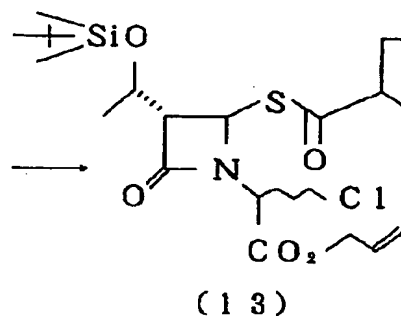
留去し、得られた粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル80g、酢酸エチル：ヘキサン=1：2）にて精製し、標記化合物（10）を無色油状物とし



(1' R, 3 S, 4 R及び1' S, 3 R, 4 S) - 1 - (1' - アリルオキシカルボニル - 2' - トリフェニルホスホラニリデンメチル) - 3 - (1' - tert - ブチルジメチルシリルオキシエチル) - 4 - 銀チオ - 2 - アゼチジノン (11) (0.614 g) を塩化メチレン (5 ml) に溶解し、0℃にて塩化メチレン (1 ml) に溶解した2-テトラヒドロフランカルボン酸クロリド (0.117 g) を加えた。0℃にて15分攪拌し、室温にて15分攪拌した。不溶物をろ別し、ろ液を飽和炭酸水素ナトリウム、水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去し、得られた粗生成物



【化49】



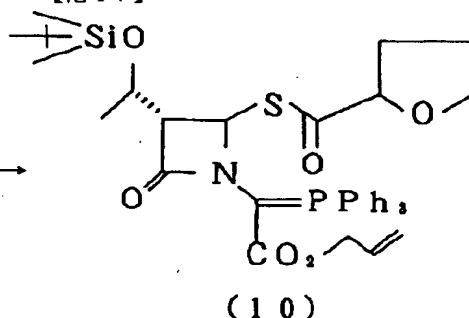
【0085】 (1' R, 2' R, 3 S, 4 R及び1' R, 2' S, 3 S, 4 R) - 3 - (1' - tert - ブチルジメチルシリルオキシエチル) - 4 - (2' - テトラヒドロフラノイルチオ) - 2 - アゼチジノン

26

て0.854 g (47%) 得た。

【0083】 (B)

【化47】

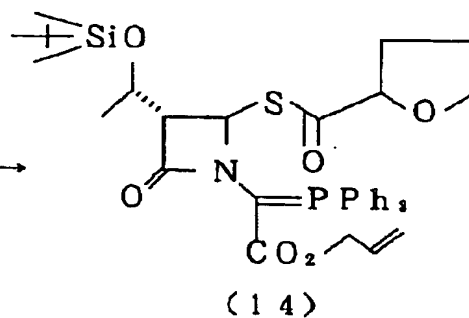
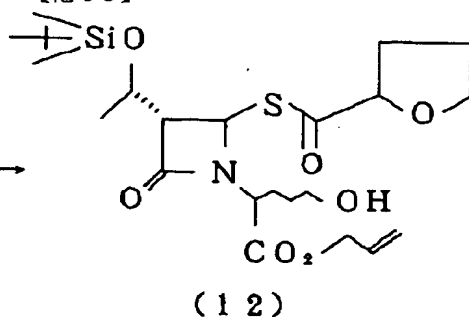


をフラッシュクロマトグラフィーにて精製し、標記化合物（10）を無色油状物として0.295 g (71%) 得た。

【0084】 参考例5

(1' R, 2' R, 3 S, 4 R及び1' R, 2' S, 3 S, 4 R) - 1 - (1' - アリルオキシカルボニル - 2' - トリフェニルホスホラニリデンメチル) - 3 - (1' - tert - ブチルジメチルシリルオキシエチル) - 4 - (2' - テトラヒドロフラノイルチオ) - 2 - アゼチジノン (14)

【化48】

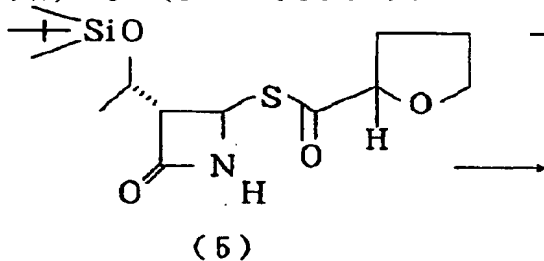


(4) (2.44 g, 6.79ミリモル) を参考例3 - (A) と同様に処理し、標記化合物（14）を無色アモルファスとして1.21 g (30%) 得た。

【0086】 参考例6

27

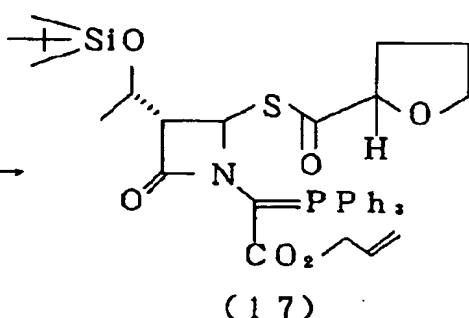
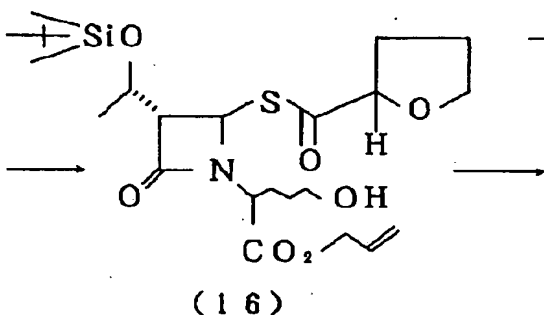
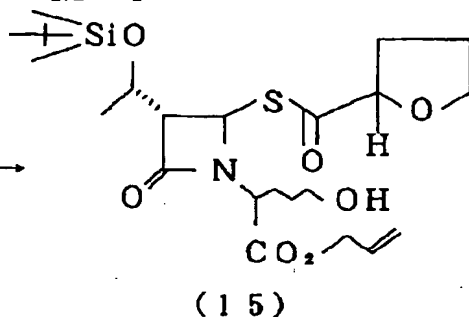
(1' R, 2' S, 3 S, 4 R) - 1 - (1' -
 アリルオキシカルボニル-2' -トリフェニルホスホ
 ニリデンメチル) - 3 - (1' -tert-ブチルジ



28

メチルシリルオキシエチル) - 4 - (2' -テトラ
 ヒドロフラノイルチオ) - 2 - アゼチジノン (17)

【化50】

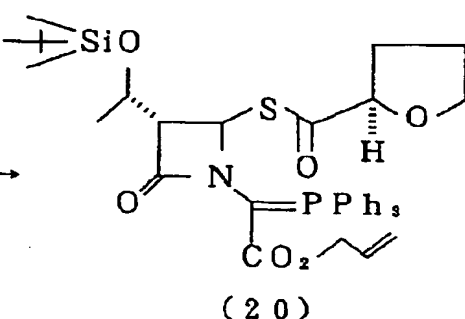
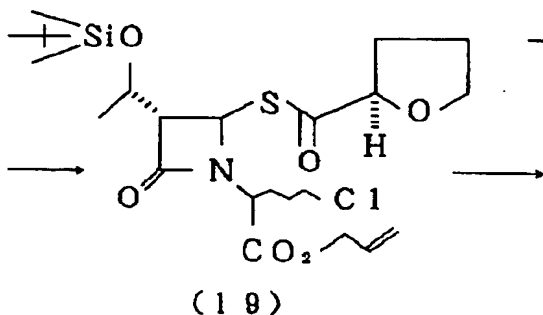
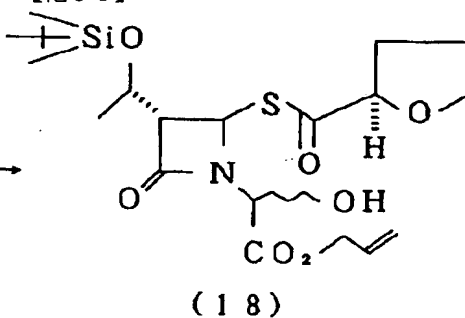
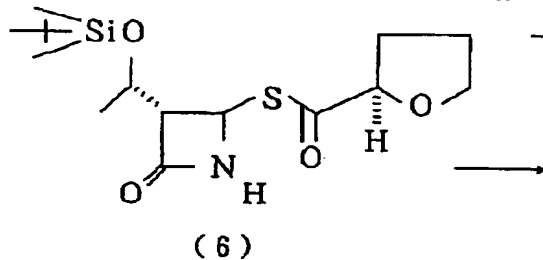


【0087】 (1' R, 2' S, 3 S, 4 R) - 3 -
 (1' -tert-ブチルジメチルシリルオキシエチ
 ル) - 4 - (2' -テトラヒドロフラノイルチオ) -
 2 - アゼチジノン (5) (1.09g, 3.03ミリモ
 ル) を参考例3 - (A) と同様に処理し、標記化合物
 (17) を無色アモルファスとして0.39g (18
 %) 得た。

【0088】 参考例7

(1' R, 2' R, 3 S, 4 R) - 1 - (1' -
 アリルオキシカルボニル-2' -トリフェニルホスホ
 ニリデンメチル) - 3 - (1' -tert-ブチルジ
 メチルシリルオキシエチル) - 4 - (2' -テトラ
 ヒドロフラノイルチオ) - 2 - アゼチジノン (20)

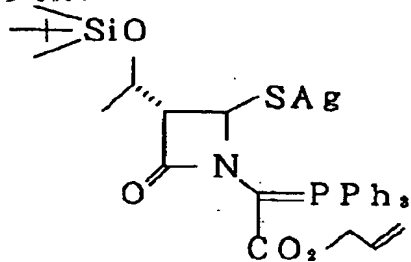
【化51】



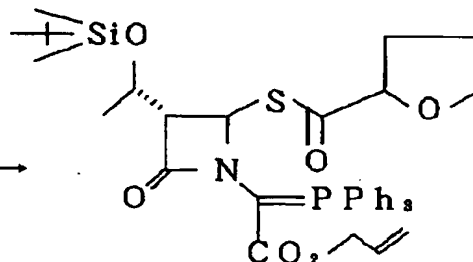
29

【0089】(1' R, 2' ' R, 3 S, 4 R) - 3 - (1' -tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル) - 4 - (2' ' -テトラヒドロフランイルチオ) - 2 - アゼチジノン (6) (4.96 g, 13.79ミリモル) を参考例3 - (A) と同様に処理し、標記化合物 (20) を無色アモルファスとして1.62 g (36%) 得た。

【0090】参考例8

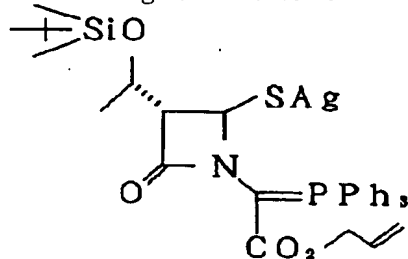


(21)



(22)

【0091】(1' ' R, 3 S, 4 R) - 1 - (1' -アリルオキシカルボニル - 2' -トリフェニルホスホラニリデンメチル) - 3 - (1' -tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル) - 4 - 銀チオ - 2 - アゼチジノン (2) (1.88 g) と 3 - テトラヒドロフランカルボン酸クロリド (0.404 g) とを参考例3 - (B) と同様に処理し、標記化合物 (22) を無色アモルファスとして1.048 g (73%) 得た。

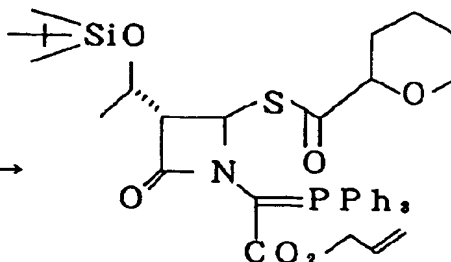


(21)

【0092】参考例9

(1' ' R, 2' ' ' R, 3 S, 4 R 及び 1' ' R, 2' ' ' S, 3 S, 4 R) - 1 - (1' -アリルオキシカルボニル - 2' -トリフェニルホスホラニリデンメチル) - 3 - (1' ' -tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル) - 4 - (2' ' ' -テトラヒドロピラニルチオ) - 2 - アゼチジノン (23)

【化53】



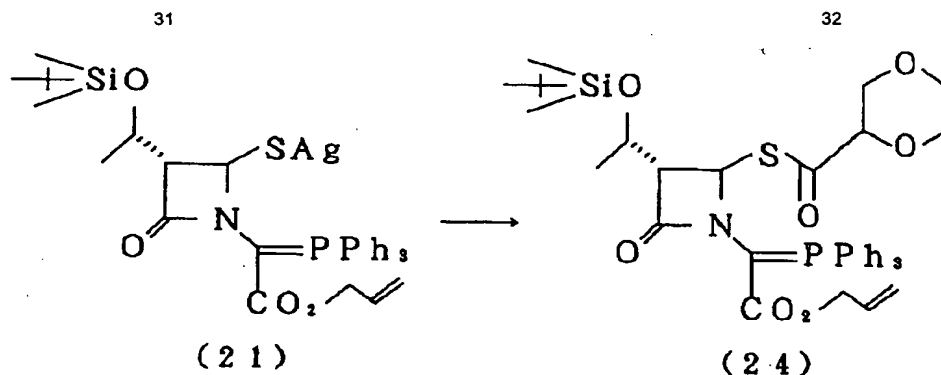
(23)

【0093】(1' ' R, 3 S, 4 R) - 1 - (1' -アリルオキシカルボニル - 2' -トリフェニルホスホラニリデンメチル) - 3 - (1' -tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル) - 4 - 銀チオ - 2 - アゼチジノン (21) (1.88 g) と 2 - テトラヒドロピランカルボン酸クロリド (0.385 g) とを参考例3 - (B) と同様に処理し、標記化合物 (23) を淡黄色アモルファスとして1.033 g (70.6%) 得た。

【0094】参考例10

(1' ' R, 2' ' ' R, 3 S, 4 R 及び 1' ' R, 2' ' ' S, 3 S, 4 R) - 1 - (1' -アリルオキシカルボニル - 2 -トリフェニルホスホラニリデンメチル) - 3 - (1' ' -tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル) - 4 - (2' ' -パラジオキサノイルチオ) - 2 - アゼチジノン (24)

【化54】



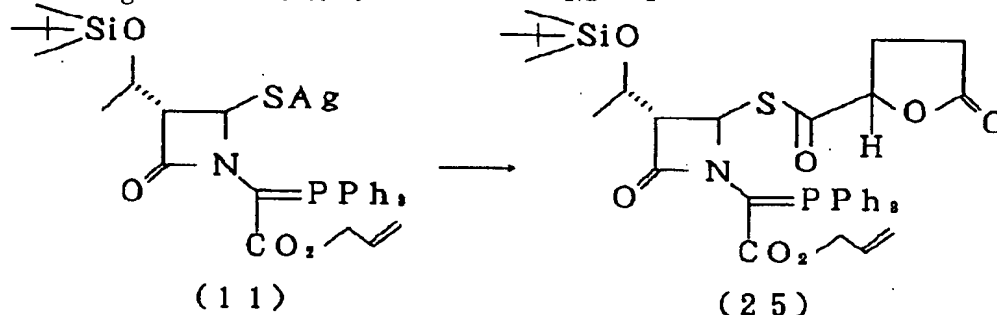
10

【0095】(1' ' R, 3 S, 4 R) -1- (1' -アリルオキシカルボニル-2' -トリフェニルホスホラニリデンメチル) -3- (1' ' -tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル) -4-銀チオ-2-アゼチジノン (21) (0.88 g) と2-パラジオキサンカルボン酸クロリド (0.389 g) とを参考例3- (B) と同様に処理し、標記化合物 (24) を淡黄色油状物として1.007 g (68.6%) 得た。

【0096】参考例11

(1' ' R, 2' ' ' S, 3 S, 4 R 及び 1' ' S, 2' ' ' S, 3 R, 4 S) -1- (1' -アリルオキシカルボニル-2' -トリフェニルホスホラニリデンメチル) -3- [1' ' -tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル] -4- (2' ' - (5' ' ' -オキソ) オキサノイルチオ) -2-アゼチジノン (25)

【化55】



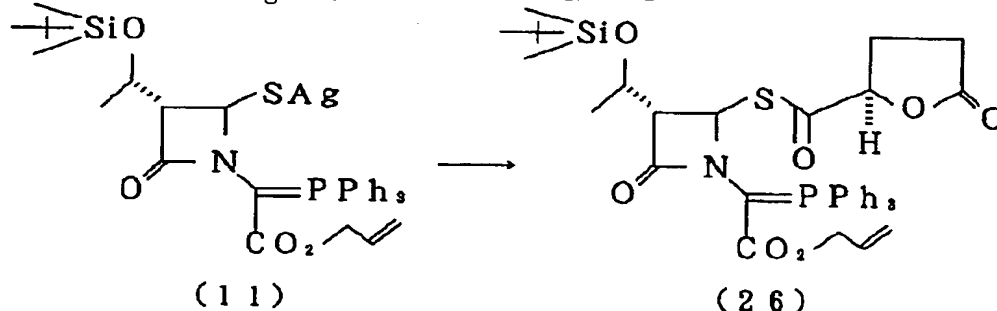
30

【0097】(1' ' R, 3 S, 4 R 及び 1' ' S, 3 R, 4 S) -1- (1' -アリルオキシカルボニル-2' -トリフェニルホスホラニリデンメチル) -3- (1' ' -tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル) -4-銀チオ-2-アゼチジノン (11) (0.363 g) と (2 S) -2- (5-オキソ) オキサノイルカルボン酸クロリド とを参考例3- (B) と同様に処理し、標記化合物 (25) を0.25 g 得た。

【0098】参考例12

(1' ' R, 2' ' ' R, 3 S, 4 R 及び 1' ' S, 2' ' ' R, 3 R, 4 S) -1- (1' -アリルオキシカルボニル-2' -トリフェニルホスホラニリデンメチル) -3- (1' ' -tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル) -4- [2' ' ' - (5' ' ' -オキソ) オキサノイルチオ] -2-アゼチジノン (26)

【化56】



【0099】(1' ' R, 3 S, 4 R 及び 1' ' S, 3 R, 4 S) -1- (1' -アリルオキシカルボニル-

2' -トリフェニルホスホラニリデンメチル) -3- (1' ' -tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル

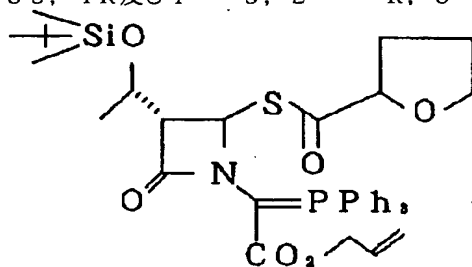
50

33

ル) - 4-銀チオ-2-アゼチジノン (11) (0.363 g) と (2R)-2-(5-オキソ) オキサニルカルボン酸クロリドとを参考例3-(B)と同様に処理し、標記化合物 (26) を0.162 g得た。

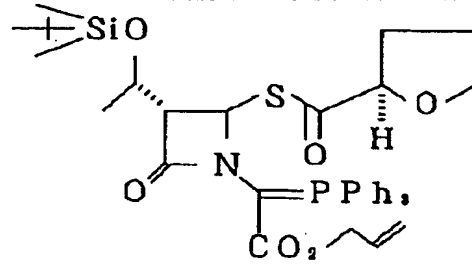
【0100】参考例13

(1' ' R, 2' ' ' R, 3 S, 4 R及び1' ' R, 2' ' ' S, 3 S, 4 R及び1' ' S, 2' ' ' R, 3



(10)

【0101】(1' ' R, 2' ' ' R, 3 S, 4 R及び1' ' R, 2' ' ' S, 3 S, 4 R及び1' ' S, 2' ' ' R, 3 R, 4 S及び1' ' S, 2' ' ' S, 3 R, 4 S) - 1-(1' -アリルオキシカルボニル-2' -トリフェニルホスホラニリデンメチル) - 3-(1' -tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル) - 4-(2' ' ' テトラヒドロフラノイルチオ) - 2-アゼチジノン (10) (0.295 g, 0.41ミリモル) をテトラヒドロフラン (2 ml) に溶解し、酢酸 (2.06 ml) とテトラヒドロフラン (1 ml) の混合物を加えた。次いでテトラ-n-ブチルアンモニウムフロリド (テトラヒドロフラン中1 M溶液、1.23 ml) を加え、室温にて62時間攪拌した。反応物を酢酸



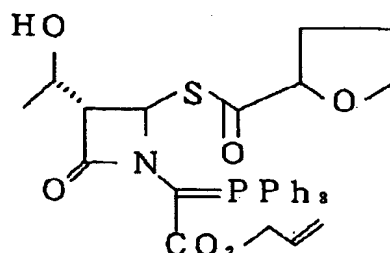
(20)

【0103】(1' R, 2' ' S, 3 S, 4 R) - 1-(1' -アリルオキシカルボニル-2' -トリフェニルホスホラニリデンメチル) - 3-(1' -tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル) - 4-(2' ' -テトラヒドロフラノイルチオ) - 2-アゼチジノン (20) (1.40 g, 1.95ミリモル) と酢酸 (0.98 ml) 及びテトラ-n-ブチルアンモニウムフロリド (テトラヒドロフラン中1 M溶液、5.9 ml) を参考例13と同様に操作し、標記化合物 (28) を1.03

34

R, 4 S及び1' ' S, 2' ' ' S, 3 R, 4 S) - 1-(1' -アリルオキシカルボニル-2' -トリフェニルホスホラニリデンメチル) - 3-(1' -ヒドロキシエチル) - 4-(2' ' ' -テトラヒドロフラノイルチオ) - 2-アゼチジノン (27)

【化57】



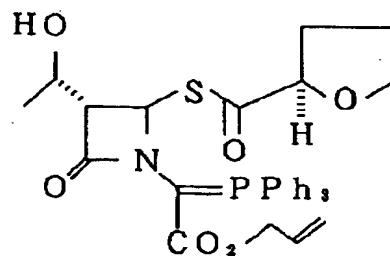
(27)

エチルにて希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム、水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去し、得られた粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル10 g, 酢酸エチル:ヘキサン=2:1~酢酸エチル:ヘキサン=1:2) にて精製し、標記化合物 (27) を0.12 g (48%) 得た。

【0102】参考例14

(1' ' R, 2' ' ' R, 3 S, 4 R) - 1-(1' -アリルオキシカルボニル-2' -トリフェニルホスホラニリデンメチル) - 3-(1' -ヒドロキシエチル) - 4-(2' ' ' -テトラヒドロフラノイルチオ) - 2-アゼチジノン (28)

【化58】



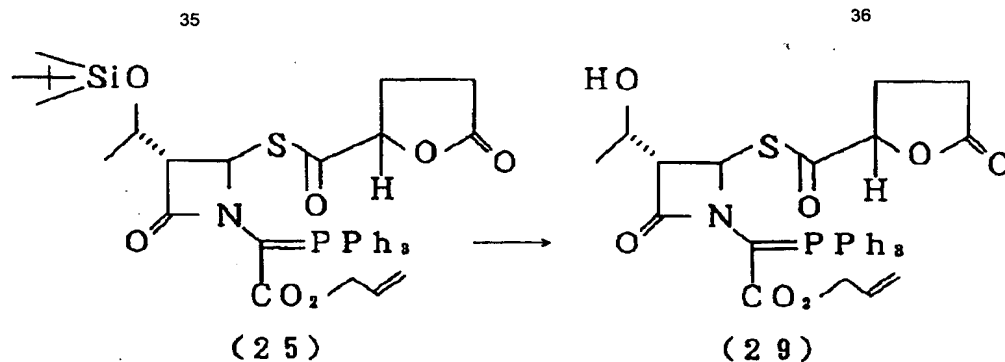
(28)

g (87%) 得た。

【0104】参考例15

(1' ' R, 2' ' ' S, 3 R, 4 S及び1' ' S, 2' ' ' S, 3 S, 4 R) - 1-(1' -アリルオキシカルボニル-2' -トリフェニルホスホラニリデンメチル) - 3-(1' -ヒドロキシエチル) - 4-(2' ' ' - (5' ' ' -オキソ) オキサノイルチオ) - 2-アゼチジノン (29)

【化59】

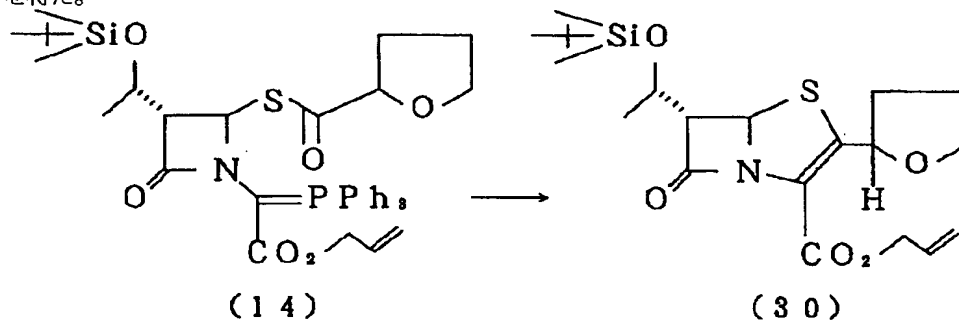


【0105】(1' ' R, 2' ' ' R, 3 S, 4 R及び
1' ' S, 2' ' ' R, 3 R, 4 R) -1-(1' -ア
リルオキシカルボニル-2' -トリフェニルホスホラニ
リデンメチル) -3-(1' -tert-ブチルジメ
チルシリルオキシエチル) -4-[2' ' ' -
(5' ' ' -オキソ) オキソラノイルチオ] -2-アゼ
チジノン (25) (0.25 g, 0.34ミリモル)、
酢酸 (0.2 ml) 及びテトラ-n-ブチルアンモニウ
ムフロリド (テトラヒドロフラン中1 M溶液、0.9 m
l) を参考例13と同様に操作し、標記化合物 (29) 10
0.060 gを得た。

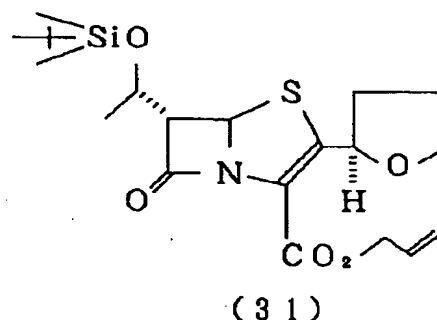
【0106】実施例1

(1' R, 2' ' S, 5 R, 6 S) -6-(1' -tert-
ブチルジメチルシリルオキシエチル) -2-
(2' ' -テトラヒドロフラン) ペネム-3-カルボ
ン酸アリルエステル (30) 及び (1' R, 2' ' R,
5 R, 6 S) -6-(1' -tert-ブチルジメチル
シリルオキシエチル) -2-(2' ' -テトラヒドロフ
ラニル) ペネム-3-カルボン酸アリルエステル (3
1) 20

【化60】



+



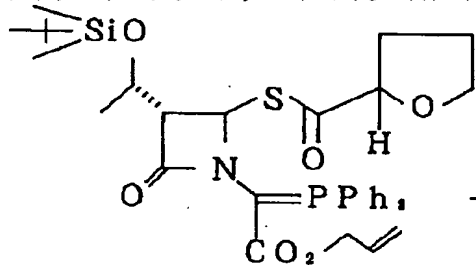
【0107】(1' ' R, 2' ' ' R, 3 S, 4 R及び
1' ' R, 2' ' ' S, 3 S, 4 R) -1-(1' -ア
リルオキシカルボニル-2' -トリフェニルホスホラニ
リデンメチル) -3-(1' -tert-ブチルジメチ
ルシリルオキシエチル) -4-(2' ' ' -テトラヒド
ロフラノイルチオ) -2-アゼチジノン (14) (1.
21 g, 1.69ミリモル) とトルエン (120 ml) 50

の混合物を16時間還流し、冷後溶媒を留去した。得ら
れた粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカ
ゲル90 g, 酢酸エチル:ヘキサン=1:15) にて注
意深く精製し、標記化合物 (30) を0.247 g (3
3%) 得た。また標記化合物 (31) を0.312 g
(42%) 得た。

【0108】実施例2

37

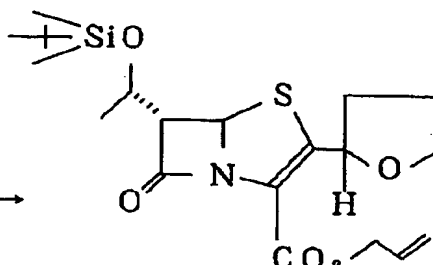
(1' R, 2' ' S, 5R, 6S) - 6 - (1' - tert - ブチルジメチルシリルオキシエチル) - 2 - (2' ' - テトラヒドロフラニル) ペネム - 3 - カルボ



(17)

38

ン酸アリルエステル (30)
【化61】



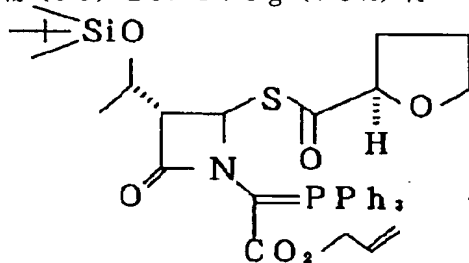
(30)

【0109】 (1' ' R, 2' ' ' S, 3S, 4R) - 1 - (1' - アリルオキシカルボニル - 2' - トリフェニルホスホラニリデンメチル) - 3 - (1' - tert - ブチルジメチルシリルオキシエチル) - 4 - (2' ' ' - テトラヒドロフラノイルチオ) - 2 - アゼチジノン (17) (0.394 g, 0.55モル) とトルエン (40ml) の混合物を実施例1と同様に操作し、標題化合物 (30) を0.176 g (73%) 得

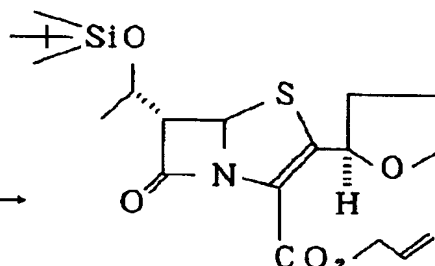
た。

【0110】 実施例3

(1' R, 2' ' R, 5R, 6S) - 6 - (1' - tert - ブチルジメチルシリルオキシエチル) - 2 - (2' ' - テトラヒドロフラニル) ペネム - 3 - カルボ

ン酸アリルエステル (31)
【化62】

(20)



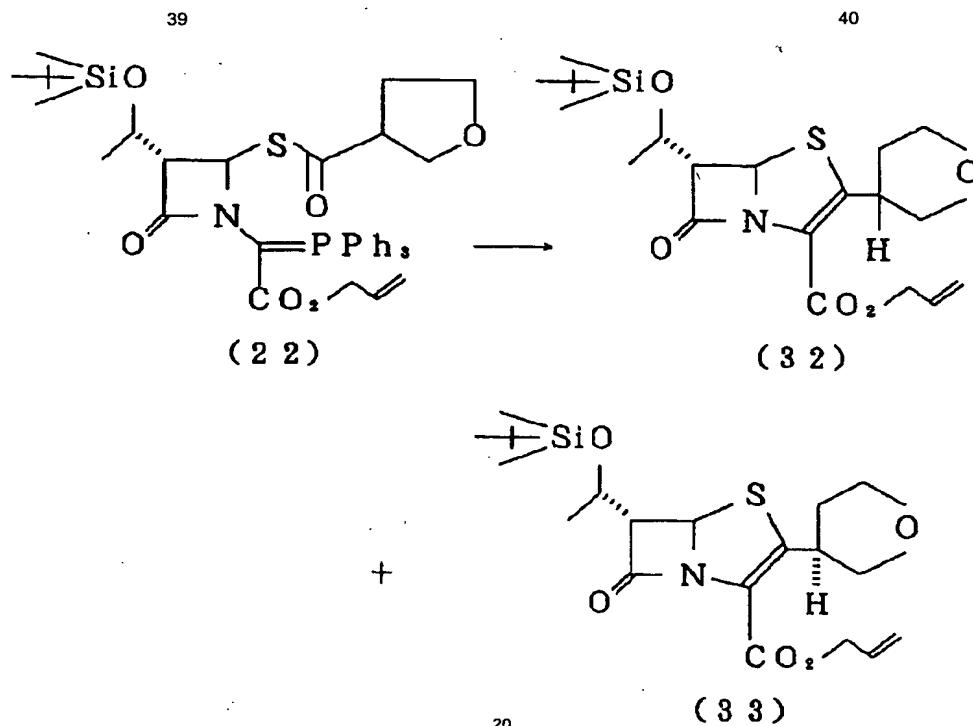
(31)

【0111】 (1' ' R, 2' ' ' R, 3S, 4R) - 1 - (1' - アリルオキシカルボニル - 2' - トリフェニルホスホラニリデンメチル) - 3 - (1' - tert - ブチルジメチルシリルオキシエチル) - 4 - (2' ' ' - テトラヒドロフラノイルチオ) - 2 - アゼチジノン (20) (2.04 g, 2.84ミリモル) とトルエン (200ml) の混合物を実施例1と同様に操作し、標題化合物 (31) を1.12 g (89.8%) 得た。

(1' R, 3' ' S, 5R, 6S) - 6 - (1' - tert - ブチルジメチルシリルオキシエチル) - 2 - (3' ' - テトラヒドロフラニル) ペネム - 3 - カルボン酸アリルエステル (32) 及び (1' R, 3' ' R, 5R, 6S) - 6 - (1' - tert - ブチルジメチルシリルオキシエチル) - 2 - (3' ' - テトラヒドロフラニル) ペネム - 3 - カルボン酸アリルエステル (33)

【化63】

【0112】 実施例4

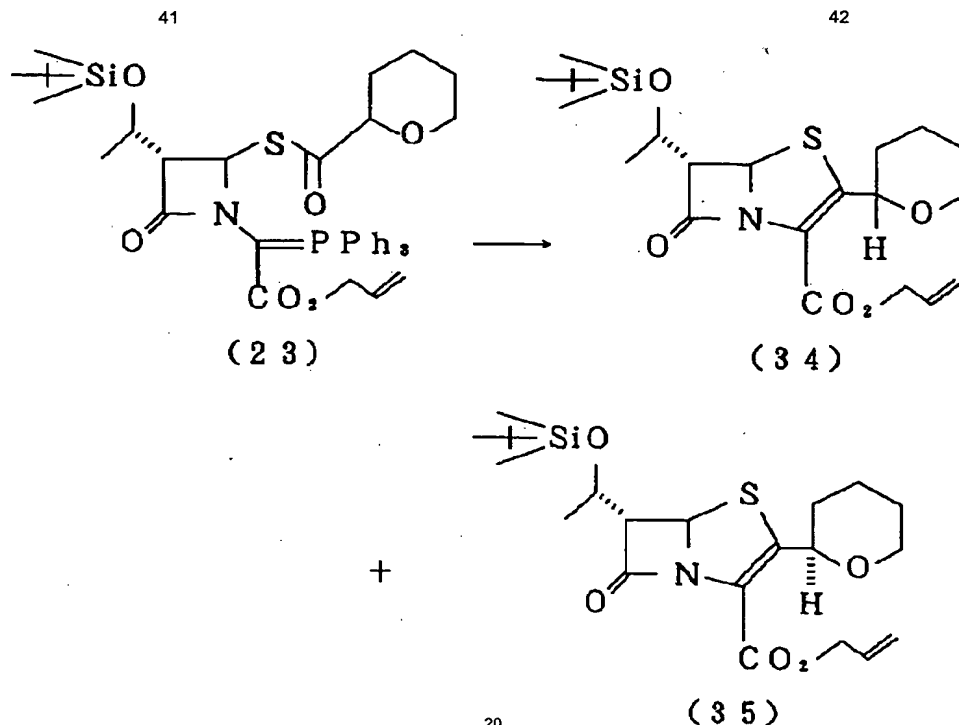


【0113】(1' ' R, 3' ' ' R, 3 S, 4 R及び1' ' ' R, 3' ' ' S, 3 S, 4 R) -1- (1' -アリルオキシカルボニル-2' -トリフェニルホスホラニリデンメチル) 3- (1' -tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル) -4- (3' ' ' -テトラヒドロフラノイルチオ) -2-アゼチジノン (22) (1.048 g, 1.46ミリモル) とトルエン (100 ml) の混合物を実施例1と同様に操作し、標題化合物 (32) を0.329 g (50%)、及び標題化合物 (33) を0.286 g (46%) 得た。

【0114】実施例5

(1' R, 2' ' S, 5 R, 6 S) -6- (1' -tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル) -2- (2' ' -テトラヒドロピラニル) ペネム-3-カルボン酸アリルエステル (34) 及び (1' R, 2' ' R, 5 R, 6 S) -6- (1' -tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル) -2- (2' ' -テトラヒドロピラニル) ペネム-3-カルボン酸アリルエステル (35)

【化64】



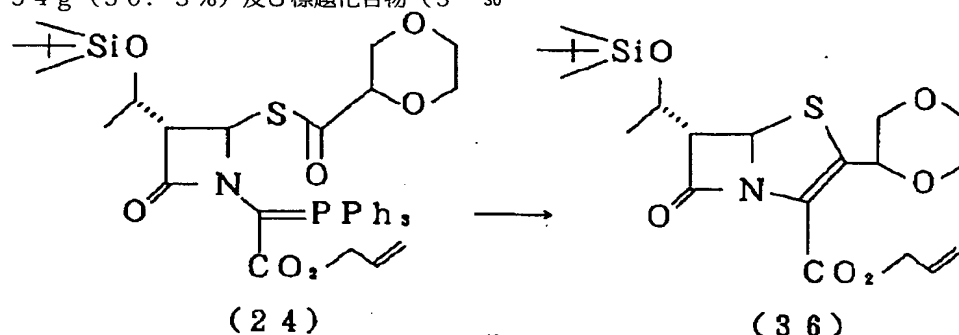
【0115】(1' R, 2' S, 3 S, 4 R及び1' R, 2' S, 3 S, 4 R) -1-(1'-アシルオキシカルボニル-2'-トリフェニルホスホラニリデンメチル)-4-(2'-テトラヒドロピラノイルチオ)-3-(1'-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル)-2-アゼチジノン(23)(1.033g, 1.41ミリモル)とトルエン(70ml)の混合物を実施例1と同様に操作し、標題化合物(34)を0.194g(30.3%)及び標題化合物(3

5)を0.189g(29.5%)得た。

【0116】実施例6

(1' R, 2' S, 5 R, 6 S及び1' R, 2' R, 5 R, 6 S)-6-(1'-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル)-2-(2'-パラジオキサニル)ペネム-3-カルボン酸アリルエステル(36)

【化65】

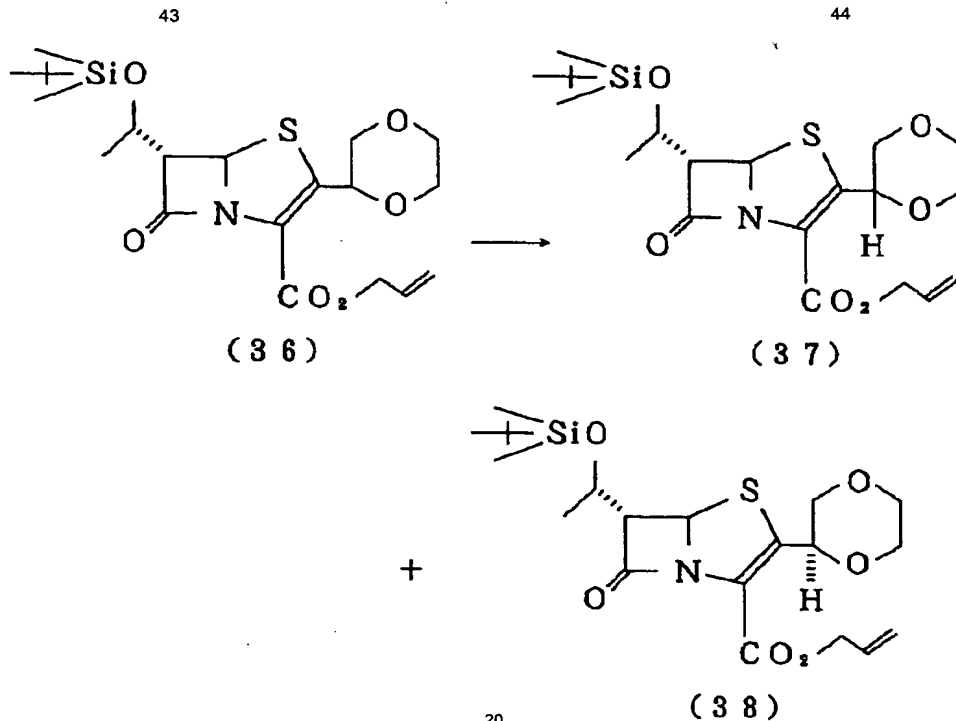


【0117】(1' R, 2' S, 3 S, 4 R及び1' R, 2' S, 3 S, 4 R) -1-(1'-アシルオキシカルボニル-2'-トリフェニルホスホラニリデンメチル)-4-(2'-パラジオキサノイルチオ)-3-(1'-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル)-2-アゼチジノン(24)(1.007g, 1.37ミリモル)とトルエン(70ml)の混合物を実施例1と同様に操作し、標題化合物(36)を0.496g(79.5%)得た。

【0118】実施例7

(1' R, 2' S, 5 R, 6 S)-6-(1'-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル)-2-(2'-パラジオキサニル)ペネム-3-カルボン酸アリルエステル(37)及び(1' R, 2' R, 5 R, 6 S)-6-(1'-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル)-2-(2'-パラジオキサニル)ペネム-3-カルボン酸アリルエステル(38)

【化66】



20

【0119】実施例6で得られた異性体混合物(1' R, 2' ' S, 5 R, 6 S及び1' R, 2' ' R, 5 R, 6 S) - 6 - (1' - tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル) - 2 - (2' ' - パラジオキサニル) ペネム-3-カルボン酸アリルエステル(36)(0.333g)をメルク社製PLC13895(クロロホルムにて5回展開)を用いて分類し、標題化合物(37)を0.1647g(49.5%)、及び標題化合物(38)を0.1544g(46.4%)得た。

【0120】実施例8

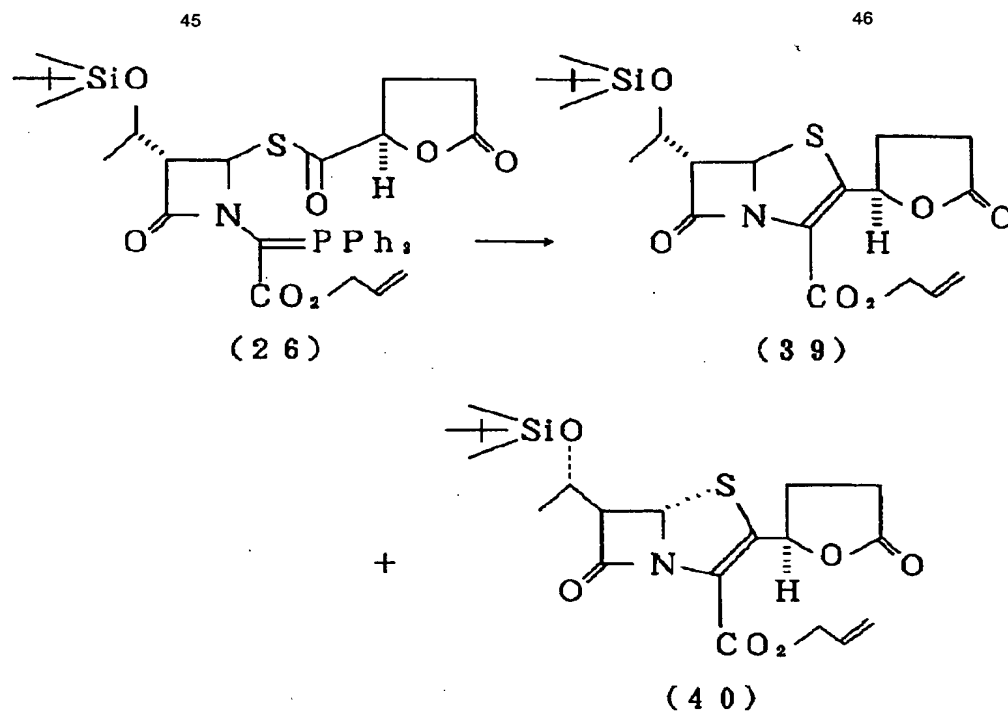
(1' R, 2' ' R, 5 R, 6 S) - 1 - (1' - tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル) - 2 - [2' ' - (5' ' - オキソ) オキサニル] ペネム-3-カルボン酸アリルエステル(39)及び(1' S, 2' ' R, 5 S, 6 R) - 6 - (1' - tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル) - 2 - [2' ' - (5' ' - オキソ) オキサニル] ペネム-3-カルボン酸アリルエステル(40)

【化67】

30

40

50



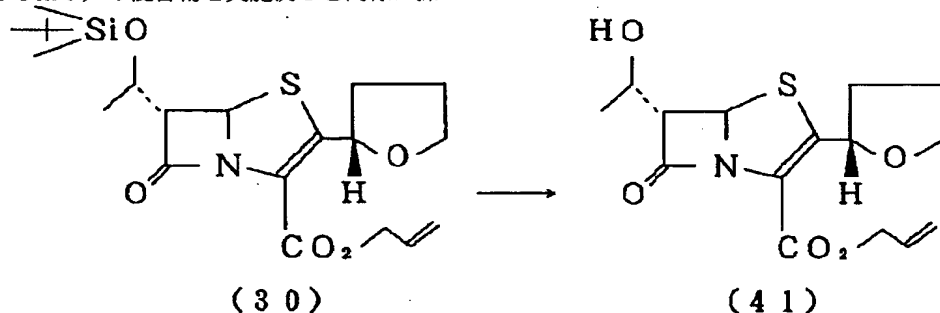
【0121】(1' R, 2' ' R, 3 S, 4 R及び
1' ' S, 2' ' ' R, 3 R, 4 S) -1- (1' -ア
リルオキシカルボニル-2' -トリフェニルホスホラニ
リデンメチル) -3- (1' ' -tert-ブチルジメ
チルシリルオキシエチル) -4- [2' ' ' -
(5' ' ' -オキソ) オキサノイルチオ] -2-アゼ
チジノン (26) (0.162 g, 0.22ミリモル)
とトルエン (50 ml) の混合物を実施例1と同様に操

作し、標題化合物 (39) を23 mg (23%) 及び標
題化合物 (40) を30 mg (30%) 得た。

【0122】実施例9

(1' R, 2' ' S, 5 R, 6 S) -6- (1' -ヒド
ロキシエチル) -2- (2' ' -テトラヒドロフラニ
ル) ペネム-3-カルボン酸アリルエステル (41)

【化68】



【0123】(1' R, 2' ' S, 5 R, 6 S) -6-
(1' -tert-ブチルジメチルシリルオキシエチ
ル) -2- (2' ' -テトラヒドロフラニル) ペネム-
3-カルボン酸アリルエステル (30) (0.176
g, 0.40ミリモル), 酢酸 (201 μl) 及びテト
ラ-n-ブチルアンモニウムフロリド (テトラヒドロフ
ラン中1 M溶液1.2 ml) を参考例15と同様に操作

し標題化合物 (41) を0.105 g (86%) 得た。

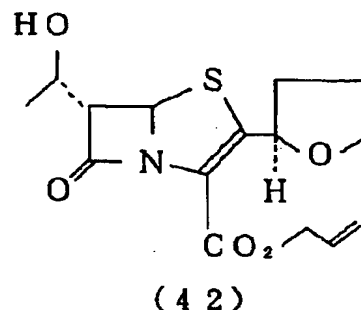
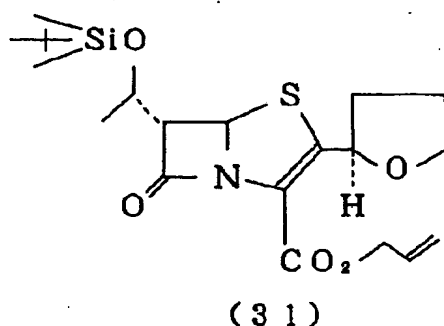
【0124】実施例10

(1' R, 2' ' R, 5 R, 6 S) -6, (1' -ヒド
ロキシエチル) -2- (2' ' -テトラヒドロフラニ
ル) ペネム-3-カルボン酸アリルエステル (42)

【化69】

47

48



10

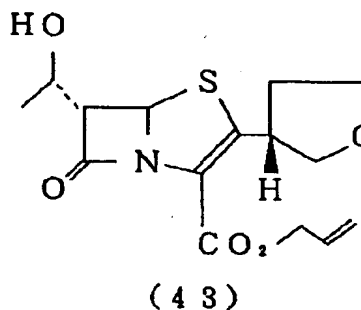
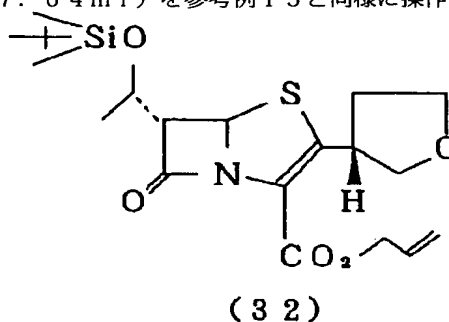
【0125】(1' R, 2' ' R, 5R, 6S) -6-(1' -tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル) -2-(2' ' -テトラヒドロフランニル) ペネム-3-カルボン酸アリルエステル (31) (1. 12 g, 2. 55ミリモル), 酢酸 (128ml) 及びテトラ-*n*-ブチルアンモニウムフロリド (テトラヒドロフラン中1M溶液, 7. 64ml) を参考例15と同様に操作

し標題化合物 (42) を0. 877 g得た。

【0126】実施例11

(1' R, 3' ' S, 5R, 6S) -6-(1' -ヒドロキシエチル) -2-(3' ' -テトラヒドロフランニル) ペネム-3-カルボン酸アリルエステル (43)

【化70】



【0127】(1' R, 3' ' S, 5R, 6S) -6-(1' -tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル) -2-(3' ' -テトラヒドロフランニル) ペネム-3-カルボン酸アリルエステル (32) (0. 200 g, 0. 45ミリモル), 酢酸 (0. 228ml) 及びテトラ-*n*-ブチルアンモニウムフロリド (テトラヒドロフラン中1M溶液, 1. 36ml) を参考例15と同

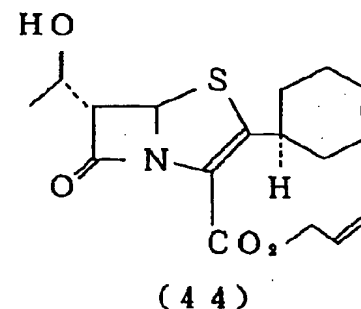
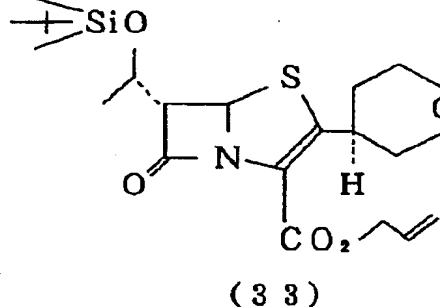
30

様に操作し、標題化合物 (43) を0. 131 g (89%) 得た。

【0128】実施例12

(1' R, 3' ' R, 5R, 6S) -6-(1' -ヒドロキシエチル) -2-(3' ' -テトラヒドロフランニル) ペネム-3-カルボン酸アリルエステル (44)

【化71】



【0129】(1' R, 3' ' R, 5R, 6S) -6-(1' -tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル) -2-(3' ' -テトラヒドロフランニル) ペネム-3-カルボン酸アリルエステル (33) (0. 200 g, 0. 45ミリモル), 酢酸 (0. 228ml) 及び

50

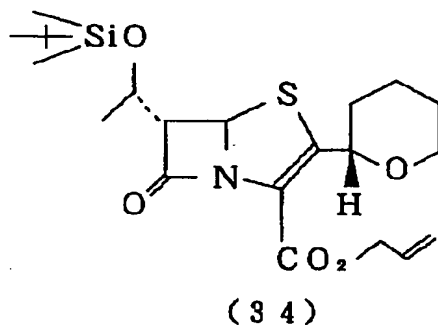
テトラ-*n*-ブチルアンモニウムフロリド (テトラヒドロフラン中1M溶液, 1. 36ml) を参考例15と同様に操作し、標題化合物 (44) を0. 149 g得た。

【0130】参考例17

(1' R, 2' ' S, 5R, 6S) -6-(1' -ヒド

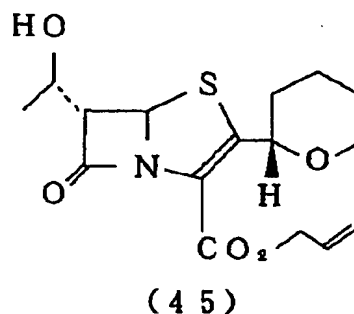
49

ロキシエチル) - 2 - (2' - テトラヒドロピラニル) ペネム - 3 - カルボン酸アリルエステル (45)



【化72】

50



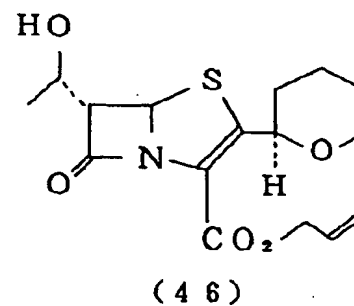
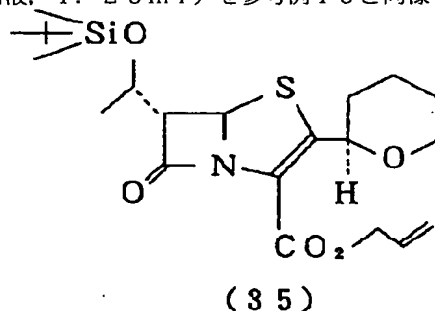
【0131】(1' R, 2' S, 5R, 6S) - 6 - (1' - tert-ブチルジメチルシリロキシエチル) - 2 - (2' - テトラヒドロフラン) ペネム - 3 - カルボン酸アリルエステル (34) (0.189 g, 0.42ミリモル), 酢酸 (0.21ml) 及びテトラ-n-ブチルアンモニウムフロリド (テトラヒドロフラン中1M溶液, 1.25ml) を参考例15と同様

に操作し、標題化合物 (45) を0.131g (92%) 得た。

【0132】実施例14

(1' R, 2' R, 5R, 6S) - 6 - (1' - ヒドロキシエチル) - 2 - (2' - テトラヒドロピラニル) ペネム - 3 - カルボン酸アリルエステル (46)

【化73】



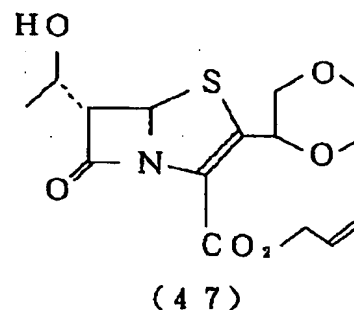
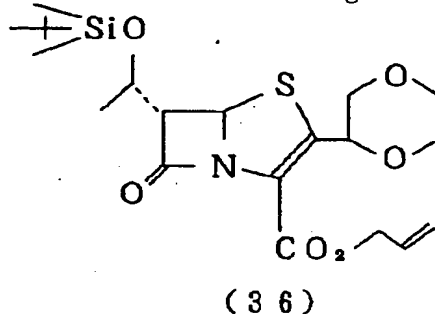
【0133】(1' R, 2' R, 5R, 6S) - 6 - (1' - tert-ブチルジメチルシリロキシエチル) - 2 - (2' - テトラヒドロピラニル) ペネム - 3 - カルボン酸アリルエステル (35) (0.194 g, 0.428ミリモル), 酢酸 (0.21ml) 及びテトラ-n-ブチルアンモニウムフロリド (テトラヒドロフラン中1M溶液, 1.28ml) を参考例15と同様に操作し、標題化合物 (46) を0.133g (92

%) 得た。

【0134】実施例15

(1' R, 2' S, 5R, 6S及び1' R, 2' R, 5R, 6S) - 6 - (1' - ヒドロキシエチル) - 2 - (2' - パラジオキサニル) ペネム - 3 - カルボン酸アリルエステル (47)

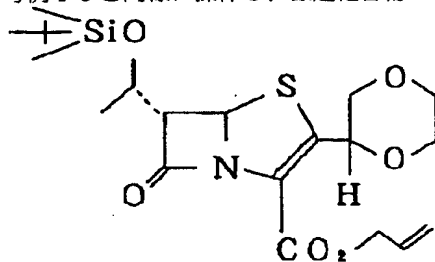
【化74】



【0135】(1' R, 2' S, 5R, 6S及び1' R, 2' R, 5R, 6S) - 6 - (1' - tert-

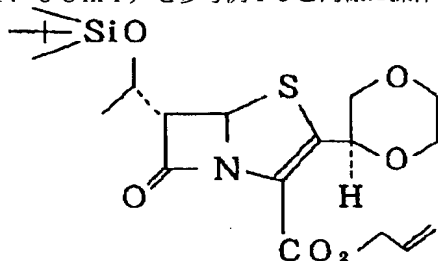
51

ブチルジメチルシリルオキシエチル) - 2 - (2' - パラジオキサニル) ペネム-3-カルボン酸アリルエステル (36) (0.163 g, 0.358ミリモル), 酢酸 (0.179 ml) 及びテトラ-*n*-ブチルアンモニウムフロリド (テトラヒドロフラン中1M溶液, 1.07 ml) を参考例15と同様に操作し、標題化合物



(37)

【0137】 (1' R, 2' S, 5R, 6S) - 6 - (1' - tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル) - 2 - (2' - パラジオキサニル) ペネム-3-カルボン酸アリルエステル (37) (0.165 g, 0.361ミリモル), 酢酸 (0.18 ml) 及びテトラ-*n*-ブチルアンモニウムフロリド (テトラヒドロフラン中1M溶液, 1.08 ml) を参考例15と同様に操作



(38)

【0139】 (1' R, 2' R, 5R, 6S) - 6 - (1' - tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル) - 2 - (2' - パラジオキサニル) ペネム-3-カルボン酸アリルエステル (38) (0.154 g, 0.339ミリモル), 酢酸 (0.17 ml) 及びテトラ-*n*-ブチルアンモニウムフロリド (テトラヒドロフラン中1M溶液, 1.02 ml) を参考例15と同様に操作し、標題化合物 (49) を0.111 g (95.7

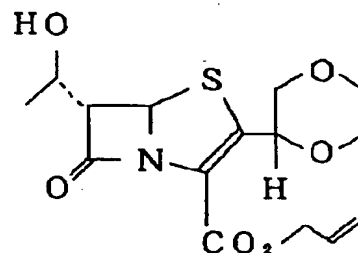
52

(47) を0.120 g (98%) 得た。

【0136】 実施例16

(1' R, 2' S, 5R, 6S) - 6 - (1' - ヒドロキシエチル) - 2 - (2' - パラジオキサニル) ペネム-3-カルボン酸アリルエステル (48)

【化75】



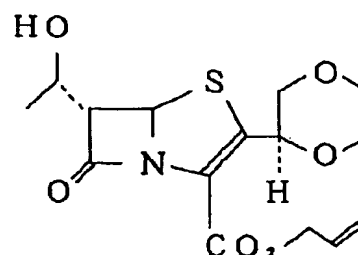
(48)

し、標題化合物 (48) を0.109 g (88%) 得た。

【0138】 実施例17

(1' R, 2' R, 5R, 6S) - 6 - (1' - ヒドロキシエチル) - 2 - (2' - パラジオキサニル) ペネム-3-カルボン酸アリルエステル (49)

【化76】



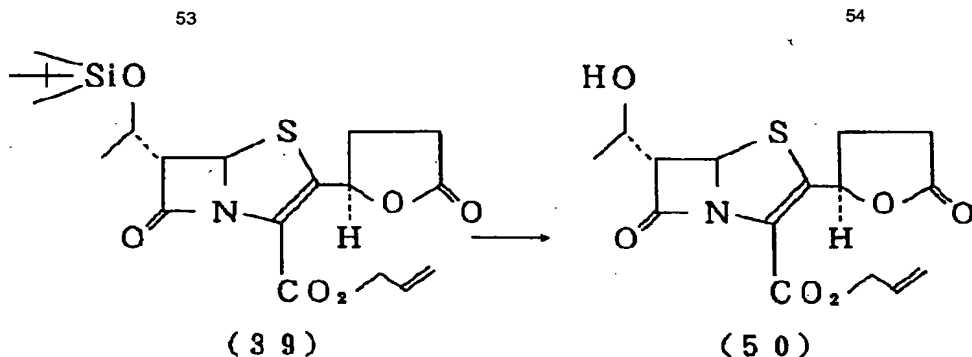
(49)

% 得た。

【0140】 実施例18

(1' R, 2' R, 5R, 6S) - 6 - (1' - ヒドロキシエチル) - 2 - [2' - (5' - オキソ) オキサニル] ペネム-3-カルボン酸アリルエステル (50)

【化77】



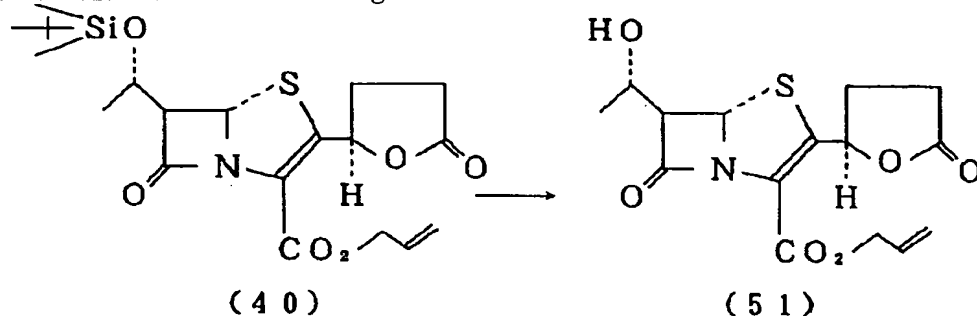
【0141】(1' R, 2' ' R, 5 R, 6 S) - 6 - (1' -tert-ブチルジメチルシリロキシエチル) - 2 - [2' ' - (5' ' -オキソ) オキサニル] ペネム-3-カルボン酸アリルエステル (39) (23mg, 0.05モル), 酢酸 (0.035ml) 及びテトラ-n-ブチルアンモニウムフロリド (テトラヒドロフラン中1M溶液, 0.21ml) を参考例15と同様に操作し、標題化合物 (50) を13mg (76

%) 得た。

【0142】実施例19

(1' S, 2' ' R, 5 S, 6 R) - 6 - (1' -ヒドロキシエチル) - 2 - [2' ' - (5' ' -オキソ) オキサニル] ペネム-3-カルボン酸アリルエステル (51)

【化78】



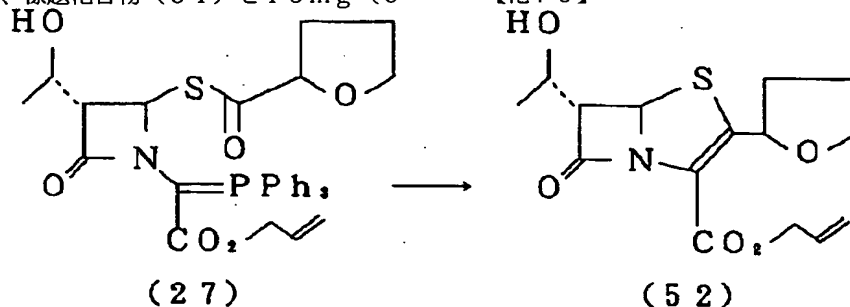
【0143】(1' R, 2' ' R, 5 S, 6 R) - 6 - (1' -tert-ブチルジメチルシリロキシエチル) - 2 - [2' ' - (5' ' -オキソ) オキサニル] ペネム-3-カルボン酸アリルエステル (40) (30mg, 0.066ミリモル), 酢酸 (0.35μl) 及びテトラ-n-ブチルアンモニウムフロリド (テトラヒドロフラン中1M溶液, 0.5ml) を参考例15と同様に操作し、標題化合物 (51) を15mg (6

7%) 得た。

【0144】実施例20

(1' R, 2' ' R, 3 S, 4 R及び1' R, 2' ' S, 3 S, 4 R及び1' S, 2' ' R, 3 R, 4 S及び1' S, 2' ' S, 3 R, 4 S) - 6 - (1' -ヒドロキシエチル) - 2 - (2' ' -テトラヒドロフランイル) ペネム-3-カルボン酸アリルエステル (52)

【化79】



【0145】(1' ' R, 2' ' ' R, 3 S, 4 R及び1' ' R, 2' ' ' S, 3 S, 4 R及び1' ' S, 2' ' ' R, 3 R, 4 S及び1' ' S, 2' ' ' S, 3 R, 4 S) - 1 - (1' -アリルオキシカルボニル

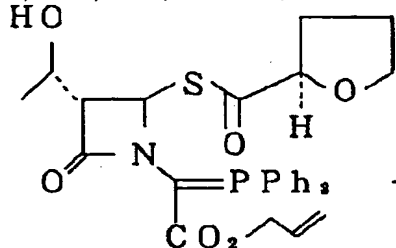
2' -トリフェニルホスホラニリデンメチル) - 3 - (1' ' -ヒドロキシエチル) - 4 - (2' ' -テトラヒドロフランイルチオ) - 2 - アゼチジノン (27) (0.666mg, 1.10ミリモル) とトルエン (7

55

0 ml) の混合物を実施例 1 と同様に操作し標題化合物 (52) を 346 mg (97%) 得た。

【0146】実施例 18

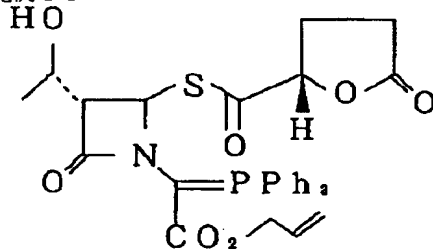
(1' R, 2' ' R, 5 R, 6 S) - 6 - (1' - ヒド



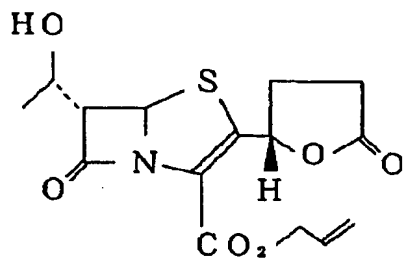
(28)

【0147】(1' ' R, 2' ' ' R, 3 S, 4 R) - 1 - (1' - アリルオキシカルボニル - 2' - トリフェニルホスホラニリデンメチル) - 3 - (1' ' - ヒドロキシエチル) - 4 - (2' ' ' - テトラヒドロフラノイルチオ) - 2 - アゼチジノン (28) (1.03 g, 1.71 ミリモル) とトルエン (100 ml) の混合物を実施例 1 と同様に操作し、標題化合物 (42) を 0.500 g (91%) 得た。

【0148】実施例 19



(29)



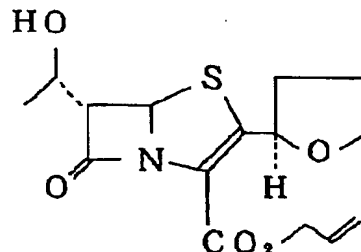
(53)

【0149】(1' ' R, 2' ' ' S, 3 R, 4 S 及び 1' ' S, 2' ' ' S, 3 S, 4 R) - 1 - (1' - アリルオキシカルボニル - 2' - トリフェニルホスホラニリデンメチル) - 3 - (1' ' - ヒドロキシエチル) - 4 - [2' ' ' - (5' ' ' - オキシ) オキサニルチオ] - 2 - アゼチジノン (29) (0.060 g) とトルエン (20 ml) の混合物を実施例 1 と同様に操作

56

ロキシエチル) - 2 - (2' ' - テトラヒドロフラニル) ペネム - 3 - カルボン酸アリルエステル (42)

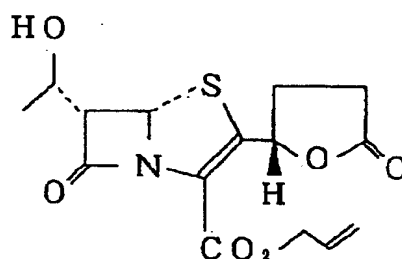
【化80】



(42)

(1' R, 2' ' S, 5 R, 6 S) - 6 - (1' - ヒドロキシエチル) - 2 - [2' ' - (5' ' - オキシ) オキサニル] ペネム - 3 - カルボン酸アリルエステル (53) 及び (1' S, 2' ' S, 5 S, 6 R) - 6 - (1' - ヒドロキシエチル) - 2 - [2' ' - (5' ' - オキシ) オキサニル] ペネム - 3 - カルボン酸アリルエステル (54)

【化81】



(54)

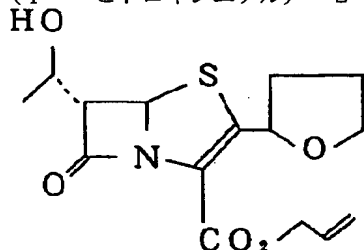
し、標題化合物 (53) を 10 mg (30%) 及び標題化合物 (54) を 5 mg (15%) 得た。

【0150】実施例 20

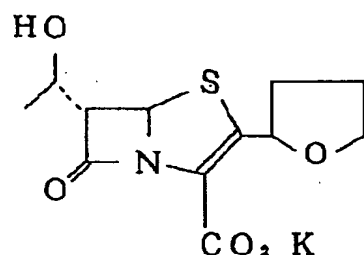
(1' R, 2' ' R, 5 R, 6 S 及び 1' R, 2' ' S, 5 R, 6 S 及び 1' S, 2' ' R, 5 S, 6 R 及び 1' S, 2' ' S, 5 S, 6 R) - 6 - (1' - ヒドロキシエチル) - 2 - (2' ' - テトラヒドロフラニル)

57

ペネム-3-カルボン酸カリウム塩 (55) 及び (1' R, 2' ' S, 5 R, 6 S 及び 1' S, 2' ' R, 5 S, 6 R) -6-(1'-ヒドロキシエチル)-2-

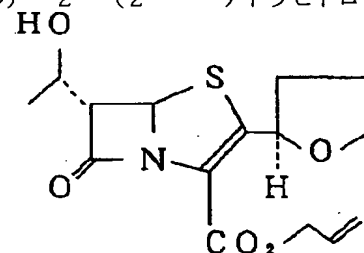


(52)



(55)

【0151】 (1' R, 2' ' R, 3 S, 4 R 及び 1' R, 2' ' S, 3 S, 4 R 及び 1' S, 2' ' R, 3 R, 4 S 及び 1' S, 2' ' S, 3 R, 4 S) -6-(1'-ヒドロキシエチル)-2-(2' '-テトラヒドロフラニル) ペネム-3-カルボン酸アリルエステル (52) (43 mg, 0.13 ミリモル), トリフェニルホスフィン (33 mg) 及びパラジウムテトラキストリフェニルホスフィン (3.3 mg) の混合物を塩化メチレン (0.4 ml) に溶解し、室温攪拌下 2-エチルヘキサン酸カリウム塩 (酢酸エチル中 0.5 M 溶液, 0.4 ml) を加えた。1 時間後混合物にアセトン (2 ml) を加え、不溶物を口別した。不溶物をアセトン、エーテルにて順次洗浄し、真空デシケーターにて乾燥し、(1' R, 2' ' R, 5 R, 6 S 及び 1' R, 2' ' S, 5 R, 6 S 及び 1' S, 2' ' R, 5 S, 6 R) -6-(1'-ヒドロキシエチル)-2-(2' '-テトラヒドロフラ

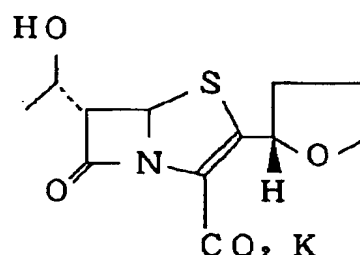
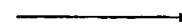


(42)

58

(2' '-テトラヒドロフラニル) ペネム-3-カルボン酸カリウム塩 (56)

【化82】



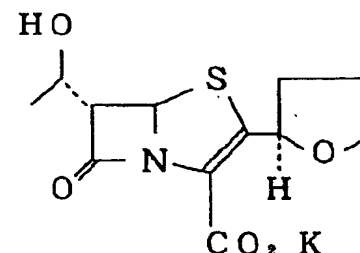
(56)

ニル) ペネム-3-カルボン酸カリウム塩 (55) (1' R, 2' ' R, 5 R, 6 S 及び 1' S, 2' ' S, 5 S, 6 R / 1' R, 2' ' S, 5 R, 6 S 及び 1' S, 2' ' R, 5 S, 6 R = 3/1 の混合物) を無色粉末として 23.5 mg (55.8%) 得た。また口液より 2 番晶として得られる結晶を口取し、真空デシケーターにて乾燥し、(1' R, 2' ' S, 5 R, 6 S 及び 1' S, 2' ' R, 5 S, 6 R) -6-(1'-ヒドロキシエチル)-2-(2' '-テトラヒドロフラニル) ペネム-3-カルボン酸カリウム塩 (56) を無色粉末として 3.9 mg (93%) 得た。

【0152】実施例 24

(1' R, 2' ' R, 5 R, 6 S) -6-(1'-ヒドロキシエチル)-2-(2' '-テトラヒドロフラニル) ペネム-3-カルボン酸カリウム塩 (57)

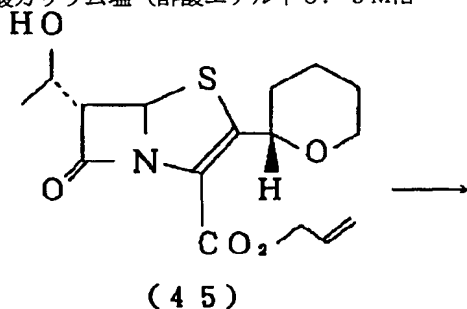
【化83】



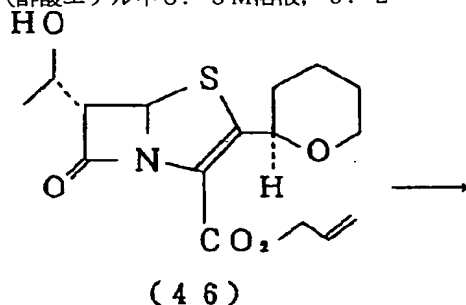
(57)

59

【0153】(1' R, 2' ' R, 5 R, 6 S) - 6 - (1' - ヒドロキシエチル) - 2 - (2' ' - テトラヒドロピラニル) ペネム - 3 - カルボン酸アリルエステル (42) (0.500 g, 1.54 ミリモル), トリフェニルホスフィン (0.0384 g), パラジウムテトラキストリフェニルホスフィン (0.0384 g) 及び 2 - エチルヘキサン酸カリウム塩 (酢酸エチル中 0.5 M 溶



【0155】(1' R, 2' ' S, 5 R, 6 S) - 6 - (1' - ヒドロキシエチル) - 2 - (2' ' - テトラヒドロピラニル) ペネム - 3 - カルボン酸アリルエステル (45) (48.7 mg, 0.144 ミリモル), トリフェニルホスフィン (1 mg), パラジウムテトラキストリフェニルホスフィン (1 mg) 及び 2 - エチルヘキサン酸カリウム塩 (酢酸エチル中 0.5 M 溶液, 0.2



【0157】(1' R, 2' ' R, 5 R, 6 S) - 6 - (1' - ヒドロキシエチル) - 2 - (2' ' - テトラヒドロピラニル) ペネム - 3 - カルボン酸アリルエステル (46) (43.8 mg), トリフェニルホスフィン (1 mg), パラジウムテトラキストリフェニルホスフィン (1 mg) 及び 2 - エチルヘキサン酸カリウム塩 (酢酸エチル中 0.5 M 溶液, 0.25 ml) を実施例 20 と同様に操作し、標題化合物 (59) を 13.8 m

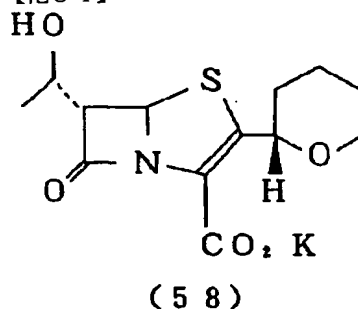
60

液, 3.1 ml) を実施例 20 と同様に操作し、標題化合物 (57) を 96 mg (19.3%) 得た。

【0154】参考例 19

(1' R, 2' ' S, 5 R, 6 S) - 6 - (1' - ヒドロキシエチル) - 2 - (2' ' - テトラヒドロピラニル) ペネム - 3 - カルボン酸カリウム塩 (58)

【化 84】

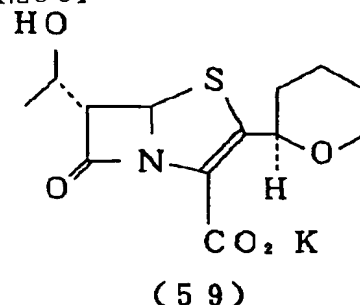


8 ml) を実施例 20 と同様に操作し、標題化合物 (58) を 14.2 mg (29.2%) 得た。

【0156】参考例 20

(1' R, 2' ' R, 5 R, 6 S) - 6 - (1' - ヒドロキシエチル) - 2 - (2' ' - テトラヒドロピラニル) ペネム - 3 - カルボン酸カリウム塩 (59)

【化 85】

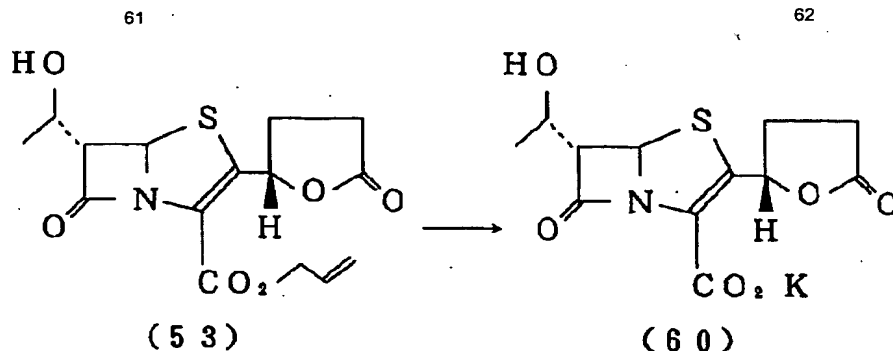


g (31.7%) 得た。

【0158】実施例 22

(1' R, 2' ' S, 5 R, 6 S) - 6 - (1' - ヒドロキシエチル) - 2 - [2' ' - (5' ' - オキソ) オキソラニル] ペネム - 3 - カルボン酸カリウム塩 (60)

【化 86】



10

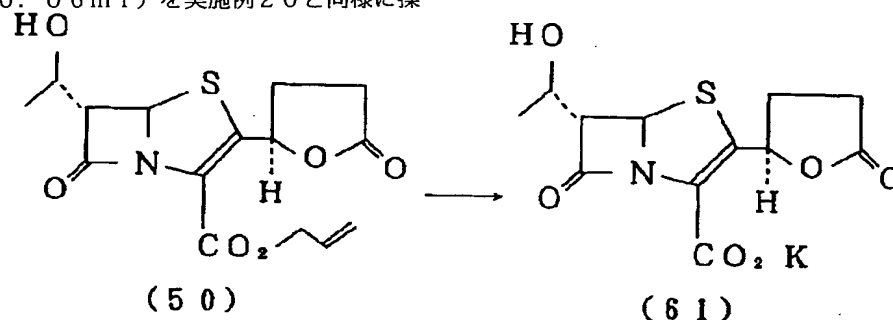
【0159】(1' R, 2' ' S, 5R, 6S) - 6 - (1' -ヒドロキシエチル) - 2 - [2' ' - (5' ' -オキソ) オキサニル] ペネム-3-カルボン酸アリルエステル (53) (10mg, 0.029ミリモル), トリフェニルホスフィン (0.2mg), パラジウムテトラキストリフェニルホスフィン (0.2mg) 及び2-エチルヘキサン酸カリウム塩 (酢酸エチル中 0.5M溶液, 0.06ml) を実施例20と同様に操

作し、標題化合物 (60) を3mg (30%) 得た。

【0160】実施例28

(1' R, 2' ' R, 5R, 6S) - 6 - (1' -ヒドロキシエチル) - 2 - [2' ' - (5' ' -オキソ) オキサニル] ペネム-3-カルボン酸カリウム塩 (61)

【化87】



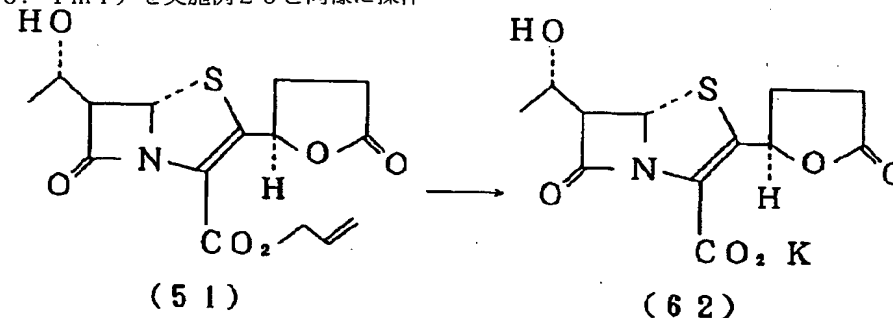
【0161】(1' R, 2' ' R, 5R, 6S) - 6 - (1' -ヒドロキシエチル) - 2 - [2' ' - (5' ' -オキソ) オキサニル] ペネム-3-カルボン酸アリルエステル (50) (15mg, 0.044ミリモル), トリフェニルホスフィン (0.2mg), パラジウムテトラキストリフェニルホスフィン (0.2mg) 及び2-エチルヘキサン酸カリウム塩 (酢酸エチル中 0.5M溶液, 0.1ml) を実施例20と同様に操作

し、標題化合物 (61) を6mg (40%) 得た。

【0162】実施例24

(1' S, 2' ' R, 5S, 6R) - 6 - (1' -ヒドロキシエチル) - 2 - [2' ' - (5' ' -オキソ) オキサニル] ペネム-3-カルボン酸カリウム塩 (62)

【化88】



【0163】(1' S, 2' ' R, 5S, 6R) - 6 - (1' -ヒドロキシエチル) - 2 - [2' ' - (5' ' -オキソ) オキサニル] ペネム-3-カルボン酸アリルエステル (51) (4.9mg, 0.015ミリモ

ル), トリフェニルホスフィン (0.1mg), パラジウムテトラキストリフェニルホスフィン (0.1mg) 及び2-エチルヘキサン酸カリウム塩 (酢酸エチル中 0.5M溶液, 0.004ml) を実施例20と同様に

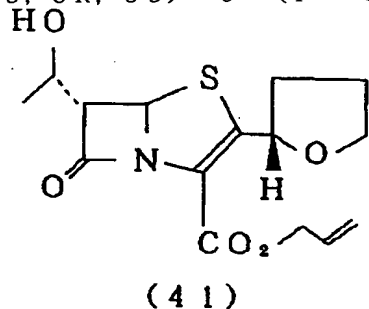
50

63

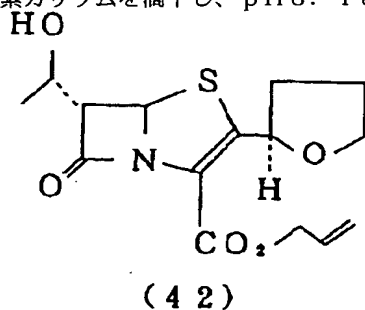
操作し、標題化合物(62)を2.7mg(55%)得た。

【0164】実施例25

(1' R, 2' ' S, 5R, 6S) - 6 - (1' - ヒド



【0165】(1' R, 2' ' S, 5R, 6S) - 6 - (1' - ヒドロキシエチル) - 2 - (2' ' - テトラヒドロフランニル) ペネム-3-カルボン酸アリルエステル (41) (20mg, 0.061ミリモル) とパラジウムテトラキストリフェニルホスフィン (1.4mg) の混合物をテトラヒドロフラン (0.8mg) に溶解し、
-10℃で攪拌下トリ-n-ブチルチンヒドリド (20μl) を加えた。25分後酢酸 (4μl) を加えさらに10分間攪拌した。減圧下濃縮し、残留物に水 (3ml) 及び酢酸エチル (2ml) を加えた。攪拌下、この混合物2M炭酸水素カリウムを滴下し、pH8.1とし

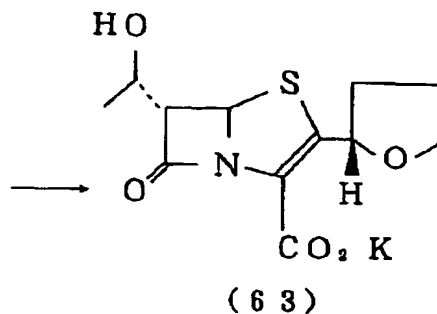


【0167】(1' R, 2' ' R, 5R, 6S) - 6 - (1' - ヒドロキシエチル) - 2 - (2' ' - テトラヒドロフランニル) ペネム-3-カルボン酸アリルエステル (42) (0.87mg, 2.70ミリモル), パラジウムテトラキストリフェニルホスフィン (62mg), トリ-n-ブチルチンヒドリド (0.87ml), 酢酸 (0.18ml) を実施例25と同様に操作し、標題化

64

ロキシエチル) - 2 - (2' ' - テトラヒドロフランニル) ペネム-3-カルボン酸カリウム塩 (63)

【化89】

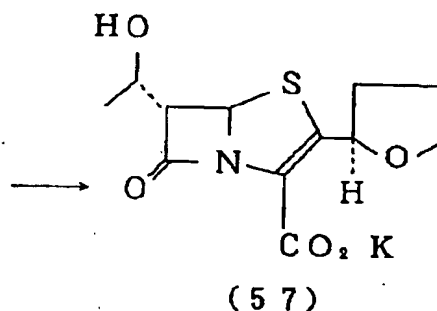


た。有機物を水で3回抽出し、水層は合わせて酢酸エチルにて洗浄した。水層は凍結乾燥し、得られた残留物はXAD-2 (9ml) を用いたカラムクロマトグラフィーにて精製し、標題化合物 (63) を無色粉末として8.8mg (44%) 得た。

【0166】実施例26

(1' R, 2' ' R, 5R, 6S) - 6 - (1' - ヒドロキシエチル) - 2 - (2' ' - テトラヒドロフランニル) ペネム-3-カルボン酸カリウム塩 (57)

【化90】



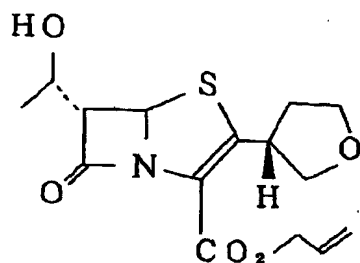
合物 (57) を0.330g (38%) 得た。

【0168】実施例27

(1' R, 3' ' S, 5R, 6S) - 6 - (1' - ヒドロキシエチル) - 2 - (3' ' - テトラヒドロフランニル) ペネム-3-カルボン酸カリウム塩 (64)

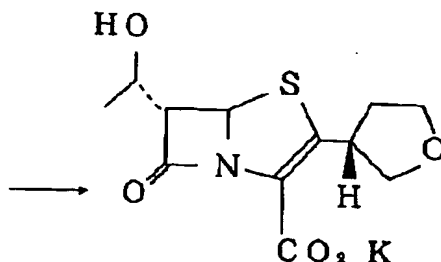
【化91】

65



(43)

66



(64)

10

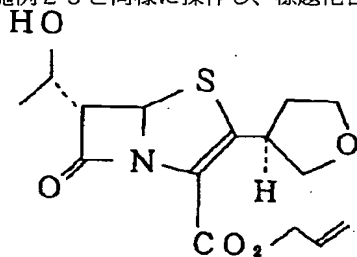
【0169】(1' R, 3' ' S, 5R, 6S) - 6 - (1' - ヒドロキシエチル) - 2 - (3' ' - テトラヒドロフラニル) ペネム - 3 - カルボン酸アリルエステル (43) (80mg, 0.25ミリモル), パラジウムテトラキストリフェニルホスフィン (5.6mg), トリ - n - ブチルチンヒドリド (0.079ml), 酢酸 (17 μl) を実施例25と同様に操作し、標題化合物

(64) を51mg (64%) 得た。

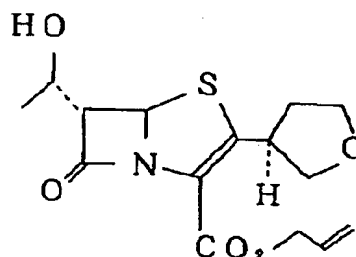
【0170】実施例28

(1' R, 3' ' R, 5R, 6S) - 6 - (1' - ヒドロキシエチル) - 2 - (3' ' - テトラヒドロフラニル) ペネム - 3 - カルボン酸カリウム塩 (65)

【化92】



(44)



(65)

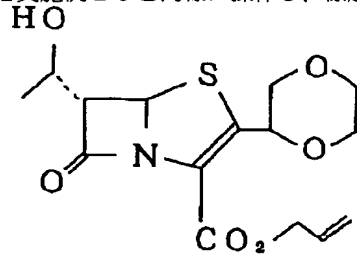
【0171】(1' R, 3' ' R, 5R, 6S) - 6 - (1' - ヒドロキシエチル) - 2 - (3' ' - テトラヒドロフラニル) ペネム - 3 - カルボン酸アリルエステル (44) (80mg, 0.25ミリモル), パラジウム 30 テトラキストリフェニルホスフィン (5.6mg), トリ - n - ブチルチンヒドリド (0.079ml), 及び酢酸 (17 μl) を実施例25と同様に操作し、標題化

合物 (65) を60mg (75%) 得た。

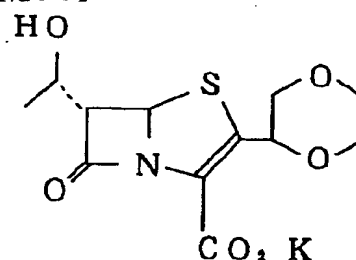
【0172】実施例29

(1' R, 2' ' S, 5R, 6S及び1' R, 2' ' R, 5R, 6S) - 6 - (1' - ヒドロキシエチル) - 2 - (2' ' - パラジオキサニル) ペネム - 3 - カルボン酸カリウム塩 (66)

【化93】



(47)



(66)

【0173】(1' R, 2' ' S, 5R, 6S及び1' R, 2' ' R, 5R, 6S) - 6 - (1' - ヒドロキシエチル) - 2 - (3' ' - テトラヒドロフラニル) ペネム - 3 - カルボン酸アリルエステル (47) (85mg, 0.249ミリモル), パラジウムテトラキストリ 50 フェニルホスフィン (5.4mg), トリ - n - ブチル

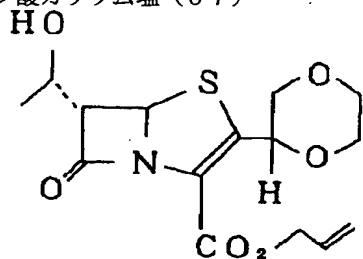
チンヒドリド (78 μl) 及び酢酸 (16.2 μl) を実施例25と同様に操作し、標題化合物 (66) を14mg (16.6%) 得た。

【0174】実施例30

(1' R, 2' ' S, 5R, 6S) - 6 - (1' - ヒドロキシエチル) - 2 - (2' ' - パラジオキサニル) ペ

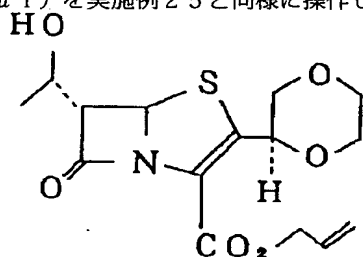
67

ネム-3-カルボン酸カリウム塩 (67)



(48)

【0175】(1' R, 2' ' S, 5 R, 6 S) - 6 - (1' - ヒドロキシエチル) - 2 - (2' ' - パラジオキサニル) ペネム-3-カルボン酸アリルエステル (48) (108.8 mg, 0.318 ミリモル), パラジウムテトラキストリフェニルホスフィン (6.9 mg), トリ-n-ブチルチンヒドリド (100 μ l) 及び酢酸 (20.7 μ l) を実施例25と同様に操作し、

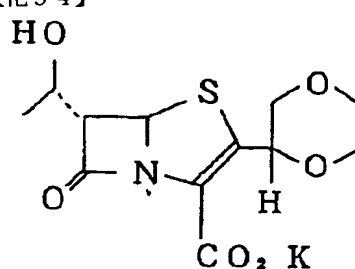


(49)

【0177】(1' R, 2' ' R, 5 R, 6 S) - 6 - (1' - ヒドロキシエチル) - 2 - (2' ' - パラジオキサニル) ペネム-3-カルボン酸アリルエステル (49) (110.7 mg, 0.324 ミリモル), パラジウムテトラキストリフェニルホスフィン (7 mg), トリ-n-ブチルチンヒドリド (0.101 ml) 及び酢

68

【化94】



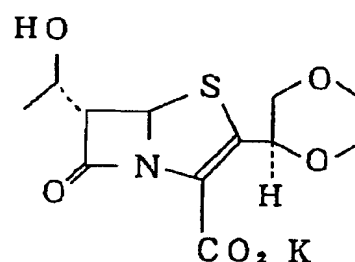
(67)

標題化合物 (67) を 77 mg (71.3%) 得た。

【0176】実施例31

(1' R, 2' ' R, 5 R, 6 S) - 6 - (1' - ヒドロキシエチル) - 2 - (2' ' - パラジオキサニル) ペネム-3-カルボン酸カリウム塩 (68)

【化95】



(68)

酸 (21 μ l) を実施例25と同様に操作し、標題化合物 (68) を 59 mg (53.4%) 得た。

【0178】以上得られた化合物の物性データを表1～表10へ示した。

【表1】

実施例 番 号	化合物 番 号	反応時間 (時間)	収率 (%)	I R _{max} ^{film} (cm ⁻¹)		
				アルコール (OH)	ラクタム C=O	エステル C=O
1	30	16	33		1770	1705
	31		42		1770	1695
2	30	16	73			
3	31	5	90			
4	32	24	51		1770	1704
	33		46		1770	1700
参考例 16	34	18	30		1782	1703
	35		30		1795	1708
5	36	10	80			
6	37	16	49		1786	1718
	38		47		1790	1708
7	39	0.2	30			
	40		23			
8	41	72	86	3460	1786	1713
9	42	22	100	3470	1796	1705

【表2】

実施例 番 号	化合物 番 号	反応時間 (時間)	収率 (%)	IR ^{film} _{max} (cm ⁻¹)		
				アルコール (OH)	ラクタム C=O	エステル C=O
10	43	15.5	89	3350	1786	1704
11	44	15.5	100	3400	1793	1707
参考例 17	45	18	92	3410	1785	1710
参考例 18	46	18	92	3475	1788	1710
12	47	16	98	3380	1783	1708
13	48	16	88	3455	1795	1718
14	49	16	96	3460	1793	1718
15	50	16	76			
16	51	16	67			
17	52	10	66	3440	1783	1708
18	42		91			
19	53	16	30			
	54		15			

【表3】

実施例 番号	化合物 番号	収率 (%)	$[\alpha]_D^{22^\circ}$	IR _{KBr} (cm ⁻¹)	
				アルコール (OH)	ラクタム C=O
20	55	55.8		3400	1770
	56	9.3		3265	1779
21	57	19.3	+116.4° (C=1.127)	3345	1770
参考例 19	58	29.2	+89.2° (C=0.12)	3210	1760
参考例 20	59	31.7	+86.0° (C=0.10)	3195	1745
22	60	30.0		3400	1775
23	61	40.0	+57.0° (C=0.13)	3380	1790
24	62	55.0	-60.0° (C=0.10)	3400	1785
25	63	44.0	+119.5° (C=1.267)	3320	1778
26	57	38.0			
27	64	64.0	+97.7° (C=1.027)	3380	1776
28	65	75.0	+58.3° (C=0.29)	3340	1764
29	66	16.6			
30	67	71.8	+62.0° (C=0.51)	3400	1778
31	68	53.4	+73.7° (C=0.51)	3410	1770

【表4】

化合物 番号	NMR スペクトルデータ- δ (CDC1 ₃)
30	0.07(6H, S), 0.88(9H, S), 1.25(3H, d, J=6Hz), 1.67-2.06(3H, m), 2.34-2.49(1H, m), 3.66(1H, d, d, J=5Hz), 3.78-4.00(2H, m), 4.14- 4.26(2H, m), 4.58-4.76(2H, m), 5.23-5.44(2H, m), 5.54(1H, d, J= 1.7Hz), 5.83-5.99(1H, m)
31	0.08(6H, S), 0.88(9H, S), 1.24(3H, d, J=6Hz), 1.74-2.10(3H, m), 2.38-2.53(1H, m), 3.67(1H, d, d, J=5Hz), 3.78-4.04(2H, m), 4.16- 4.30(1H, m), 4.58-4.76(2H, m), 5.24-5.43(2H, m), 5.47(1H, d, J= 2Hz), 5.84-6.02(1H, m)
32	0.08(6H, S), 0.88(9H, S), 1.25(3H, d, J=6.6Hz), 1.78-1.94(1H, m) , 2.17-2.33(1H, m), 3.66(1H, d, d, J=1.3Hz, 4.6Hz), 3.63-3.85(2H , m), 3.90-4.05(2H, m), 4.19-4.30(1H, m), 4.37-4.52(1H, m), 4.60 -4.80(2H, m), 5.24(1H, d, d, J=1.3Hz, 10.6Hz), 5.40(1H, d, d, J= 1.3Hz, 7.2Hz), 5.52(1H, d, J=2.0Hz), 5.86-6.02(1H, m)
33	0.08(6H, S), 0.88(9H, S), 1.24(3H, d, J=5.9Hz), 1.87-2.04(2H, m) , 3.60-3.76(2H, m), 3.89-4.05(2H, m), 3.76-3.89(1H, m), 4.18- 4.32(1H, m), 4.38-4.53(1H, m), 4.60-4.80(2H, m), 5.24(1H, d, d, J =1.3Hz, 10.6Hz), 5.41(1H, d, d, J=1.3Hz, 16.5Hz), 5.55(1H, d, J= 1.3Hz), 5.85-6.03(1H, m)

【表5】

化合物 番号	NMR スペクトルデータ- δ (CDC1 ₃)
34	0.06(6H, S), 0.88(9H, S), 1.24(3H, d, J=6.00Hz), 1.47-1.95(6H, m), 3.46-3.57(1H, br. t), 3.66(1H, d, d, J=1.35Hz, 4.86Hz), 3.96-4.04(1H, br. d), 4.21(1H, d, q, J=4.86Hz, 6.00Hz), 4.58-4.76(2H, m), 4.99-5.05(1H, m), 5.21-5.47(2H, m), 5.51(1H, d, J=1.35Hz), 5.85-6.01(1H, m)
35	0.06(6H, S), 0.86(9H, S), 1.24(3H, d, J=5.94Hz), 1.45-1.96(6H, m), 3.66(1H, d, d, J=1.30Hz, 5.94Hz), 3.50-4.05(2H, m), 4.20(1H, d, q, J=5.94Hz, 5.94Hz), 4.61-4.76(2H, m), 5.04-5.08(1H, m), 5.22-5.43(2H, m), 5.55(1H, d, J=1.30Hz), 5.85-6.00(1H, m)
37	0.07(6H, S), 0.88(9H, S), 1.24(3H, d, J=5.94Hz), 3.33-3.95(7H, m), 4.21(1H, d, q, J=5.94Hz, 5.94Hz), 4.62-4.78(2H, m), 5.23-5.48(3H, m), 5.56(1H, d, J=1.32Hz), 5.85-6.00(1H, m)
38	0.07(6H, S), 0.88(9H, S), 1.24(3H, d, J=6.60Hz), 3.41-3.97(7H, m), 4.22(1H, d, q, J=5.93Hz), 4.62-4.76(2H, m), 5.22-5.48(3H, m), 5.51(1H, d, J=1.32Hz), 5.85-6.02(1H, m)
39	0.06(6H, S), 0.87(9H, S), 1.23(3H, d, J=6Hz), 2.10-2.22及び2.50-2.80(4H, m), 3.74(1H, d, d, J=2Hz, 4Hz), 4.2-4.3(1H, m), 4.6-4.8(2H, m), 5.25(1H, d, d, J=1Hz, 10Hz), 5.40(1H, d, J=17Hz), 5.59(1H, d, J=2Hz), 5.92-5.99(1H, m), 6.02(1H, t, J=7Hz)

【表6】

化合物 番号	NMR スペクトルデータ- δ (CDC1 ₃)
40	0.07(6H, s), 0.87(9H, s), 1.24(3H, d, J=6Hz), 2.05-2.2 及び 2.6-2.8(4H, m), 3.72(1H, d, d, J=2Hz, 4Hz), 4.23(1H, m), 4.6-4.8(2H, m), 5.25(1H, d, d, J=1Hz, 10Hz), 5.39(1H, d, d, J=1Hz, 17Hz), 5.65(1H, d, J=2Hz), 5.85-6.0(1H, m), 6.10(1H, t, J=7Hz)
41	1.36(3H, d, J=6Hz), 1.60-2.09(4H, m), 2.35-2.50(1H, m), 3.71(1H, d, d, J=8Hz), 3.76-4.01(2H, m), 4.16-4.43(1H, m), 4.66及び 4.76 (各々 1H, d, d, J=5Hz, 14Hz), 5.26(1H, d, d, J=11Hz), 5.34-5.48(2H, m), 5.58(1H, d, J=1.7Hz), 5.87-6.03(1H, m)
42	1.35(3H, d, J=7Hz), 1.75-2.08(4H, m), 2.40-2.52(1H, m), 3.72(1H, d, d, J=8Hz), 3.81-3.89(1H, m), 3.94-4.02(1H, m), 4.16-4.26(1H, m), 4.77及び 4.64 (各々 1H, d, d, J=13Hz), 5.26(1H, d, d, J=11Hz), 5.36(1H, d, d, J=7Hz), 5.41(1H, d, d, J=17Hz), 5.51(1H, d, J=1.6Hz), 5.88-6.02(1H, m)
43	1.36(3H, d, J=6.6Hz), 1.79-1.98(1H, m), 2.17-2.33(1H, m), 3.64-3.87(3H, m), 3.92-4.06(2H, m), 4.17-4.35(1H, m), 4.35-4.50(1H, m), 4.67 及び 4.79 (各々 1H, d, d, J=5.3Hz, 13Hz), 5.27(1H, d, d, J=1.3Hz, 9.9Hz), 5.41(1H, d, d, J=1.3Hz, 17.2Hz), 5.55(1H, d, J=1.3Hz), 5.87-6.05(1H, m)

【表7】

化合物番号	NMR スペクトルデータ- δ (CDC1 ₃)
44	1.36(3H, d, J=6.6Hz), 1.86-2.09(1H, m), 2.26-2.43(1H, m), 3.61-3.76(2H, m), 3.76-3.88(1H, m), 3.88-4.05(2H, m), 4.16-4.31(1H, m), 4.35-4.50(1H, m), 4.66 及び 4.78 (各々 1H, d, d, J=5Hz, 14Hz), 5.27(1H, dd, J=1.3Hz, 10.6Hz), 5.41(1H, d, d, J=1.3Hz, 17.2Hz), 5.58(1H, d, J=2.0Hz), 5.88-6.05(1H, m)
45	1.34(1H, d, J=5.94Hz), 1.42-1.97(6H, m), 3.71(1H, d, d, J=1.98Hz, 5.34Hz), 3.46-3.54(1H, m), 4.01-4.08(1H, m), 4.23(1H, d, q, J=5.34Hz, 5.94Hz), 4.62-4.80(2H, m), 5.04(1H, d, d, J=1.98Hz, 8.58Hz), 5.26-5.39(2H, m), 5.56(1H, d, J=1.98Hz), 5.86-6.02(1H, m)
46	1.35(1H, d, J=6.6Hz), 1.44-1.97(6H, m), 3.47-3.55(1H, m), 3.70(1H, d, d, J=1.98Hz, 6.6Hz), 3.99-4.03(1H, m), 4.22(1H, d, q, J=6.6Hz, 6.6Hz), 4.61-4.81(2H, m), 5.02(1H, br. d), 5.22-5.47(2H, m), 5.54(1H, d, J=1.98Hz), 5.88-6.02(1H, m)
48	1.36(3H, d, J=5.94Hz), 3.30-4.02(7H, m), 4.23-4.02(1H, d, q, J=5.94Hz, 6.6Hz), 4.62-4.86(2H, m), 5.23-5.48(3H, m), 5.60(1H, d, J=1.98Hz), 5.87-6.03(1H, m)
49	1.35(3H, d, J=6.60Hz), 3.41-3.99(7H, m), 4.23(1H, d, q, J=6.60Hz, 6.60Hz), 4.61-4.85(2H, m), 5.23-5.47(3H, m), 5.55(1H, d, J=1.31Hz), 5.88-6.03(1H, m)

【表8】

化合物 番号	NMR スペクトルデータ- δ (CDC1 ₃)
50	1.35(3H, d, J=7.0Hz), 2.0-2.8(4H, m), 3.79(1H, d, d, J=2Hz, 6Hz), 4.23(1H, q, J=7Hz), 4.65 及び 4.78 (各々 1H, d, d, J=6Hz, 13Hz), 5.28(1H, d, J=11Hz), 5.41(1H, d, d, J=2Hz, 17Hz), 5.62(1H, d, J=2 Hz), 5.9-6.0(1H, m), 6.01(1H, t, J=7Hz)
51	1.35(3H, d, J=7.0Hz), 2.0-2.8(4H, m), 3.79(1H, d, d, J=2Hz, 6Hz), 4.23(1H, q, J=7Hz), 4.65 及び 4.78 (各々 1H, d, d, J=6Hz, 13Hz), 5.28(1H, d, J=11Hz), 5.41(1H, d, d, J=2Hz, 17Hz), 5.62(1H, d, J=2 Hz), 5.9-6.0(1H, m), 6.01(1H, t, J=7Hz)
52	1.36(3H, d, J=6Hz), 1.60-2.09(4H, m), 2.35(1H, m), 3.71(1H, d, d, J=8Hz), 3.76-4.02(2H, m), 4.16-4.30(1H, m), 4.58-5.90(2H, m), 5.26(1H, d, d, J=11Hz), 5.30-5.48(2H, m), 5.51(0.6H, d, J=1.6Hz) , 5.58(0.4H, d, J=1.7Hz), 5.87-6.03(1H, m)
53	1.19(3H, d, J=8Hz), 2.01-2.10(2H, m), 2.6-2.8(2H, m), 3.76(1H, d, d, J=2Hz, 8Hz), 4.24(1H, br. t), 4.67 及び 4.79 (各々 1H, d, d, J=7Hz, 15Hz), 5.28(1H, d, d, J=9Hz, 10Hz), 5.40(1H, d, d, J=3Hz, 7 Hz), 5.6(1H, d, J=2Hz), 5.86-6.01(1H, m), 6.07(1H, t, J=8Hz)

【表9】

化合物 番号	NMR スペクトルデータ- δ (D ₂ O)
55	1.18(3H, d, J=6Hz), 1.61-1.99(3H, m), 2.09-2.30(1H, m), 3.63-3.86(3H, m), 4.01-4.18(1H, m), 5.47(0.75H, d), 5.49(0.25H, d)
56	1.15(3H, d, J=7.5Hz), 1.59-1.99(3H, m), 2.08-2.28(1H, m), 3.63-3.86(3H, m), 4.03-4.16(1H, m), 5.40(1H, t, J=8Hz), 5.46(1H, d, d)
57	1.18(3H, d, J=6Hz), 1.07-2.04(3H, m), 2.18-2.34(1H, m), 3.67-3.90(3H, m), 4.05-4.17(1H, m), 5.39(1H, d, d=7Hz), 5.47(1H, d)
58	1.17(3H, d, J=6.6Hz), 1.14-1.80(6H, m), 3.47(1H, br. t), 3.74(1H, d, J=6.6Hz), 3.86(1H, d), 4.11(1H, d, q, J=6.6Hz, 6.6Hz), 5.12(1H, d, J=10.53Hz), 5.48(1H, d)
59	1.16(3H, d, J=6.6Hz), 1.36-1.79(6H, m), 3.44(1H, m), 3.74(1H, d, J=1.32Hz, 5.9Hz), 3.84(1H, br. d), 4.09(1H, d, q, J=5.9Hz, 6.6Hz), 5.02-5.10(1H, m), 5.48(1H, d, d, J=1.32Hz)
60	1.2(3H, d, J=7Hz), 2.0-2.8(4H, m), 3.87(1H, d, J=7Hz), 4.16(1H, J=7Hz), 5.60(1H, s), 6.24(1H, t, J=8Hz)
61	1.18(3H, d, J=7Hz), 2.1-2.3及び2.5-2.7(4H, m), 3.81(1H, d, J=1Hz), 4.12(1H, J=7Hz), 5.57(1H, d, J=1Hz), 6.16(1H, t, J=7Hz, q)

【表10】

化合物 番号	NMR スペクトルデータ- δ (D_2O)
62	1. 2(3H, d, $J=7\text{Hz}$), 2. 0-2. 8(4H, m), 3. 87(1H, d, $J=7\text{Hz}$), 4. 16(1H, $J=7\text{Hz}$), 5. 60(1H, s), 6. 24(1H, t, $J=8\text{Hz}$, q)
63	1. 18(3H, d, $J=6\text{Hz}$), 1. 62-1. 97(3H, m), 2. 12-2. 27(1H, m), 3. 67-3. 89(3H, m), 4. 05-4. 18(1H, m), 5. 43(1H, d, d, $J=7\text{Hz}$), 5. 49(1H, d, $J=1. 3\text{Hz}$)
64	1. 18(3H, d), 1. 67-1. 84(3H, m), 2. 06-2. 25(1H, m), 3. 58-3. 95(5H, m), 4. 05-4. 23(1H, m), 4. 23-4. 39(1H, m), 5. 46(1H, d)
65	1. 18(3H, d), 1. 80-2. 03(1H, m), 2. 13-2. 32(1H, m), 3. 51-4. 05(5H, m), 4. 05-4. 23(1H, m), 4. 23-4. 45(1H, m), 5. 49(1H, d)
67	1. 17(3H, d, $J=6. 59\text{Hz}$), 3. 36-3. 85(7H, m), 4. 11(1H, d, q, $J=5. 88\text{Hz}$, 6. 59Hz), 5. 32(1H, d, d, $J=2. 33\text{Hz}$, 9. 7Hz), 5. 52(1H, d)
68	1. 17(3H, d, $J=6. 60\text{Hz}$), 3. 48-3. 89(7H, m), 4. 10(1H, d, q, $J=6. 6\text{Hz}$, 6. 6Hz), 5. 32(1H, d, d, $J=9. 9\text{Hz}$), 5. 50(1H, d)

〔最小阻止濃度 (MIC) の測定〕

【0179】本発明の最少阻止濃度 (MIC) は、日本化学療法学会MIC測定標準法に準じて、寒天平板希釈法により行なった。接種菌量は 10^6 コロニー形成単位で、 37°C において18時間培養後に成長を阻止する最低濃度を $\mu\text{g}/\text{ml}$ として表中に記載した。

【0180】〔マウスの実験的感染症における治療効果〕本発明により得られた新規化合物のうち、化合物57について感染動物による治療実験を行なった。動物としてICR系雄性マウス (5週令, 体重23~27g) を用い、*S. aureus* Smithもしくは*E. coli* KC-14を腹腔内接種し、2時間後に化合物57を皮下投与もしくは経口投与し、5日後におけるマウスの生死を観察し治療効果を比較した。

【0181】(皮下投与) *S. aureus* Smith (5.7×10^5 コロニー形成単位) により感染させ

たマウスに化合物57を1.6mg/kgもしくはそれ以上投与した群では全て生存した。また*E. coli* KC-14 3.1×10^5 (コロニー形成単位) により感染させたマウスに化合物57を2.6mg/kgもしくはそれ以上投与した群では全て生存し、1.5mg/kg投与した群においても5匹中3匹が生存した。

【0182】(経口投与) *S. aureus* Smith 3.6×10^5 (CFU/head) により感染させたマウスに化合物57を9.6mg/kgもしくはそれ以上投与した群では全て生存し、3.9mg/kg投与した群においても5匹中3匹が生存した。また*E. coli* KC-14 1.5×10^5 (CFU/head) により感染させたマウスに化合物57を12.5mg/kgもしくはそれ以上投与した群では全て生存した。

【0183】なお皮下投与においては最高50mg/k

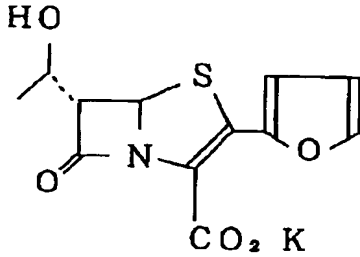
89

g, 経口投与では最高70mg/kgを投与した。さらに、以下の化合物についても最小阻止濃度(MIC)を測定した。

【0184】化合物a:

(1' R, 5 R, 6 S及び1' S, 5 S, 6 R) - 2 - (2' - フラニル) - 6 - (1' - ヒドロキエチル) ペネム - 3 - カルボン酸カリウム塩

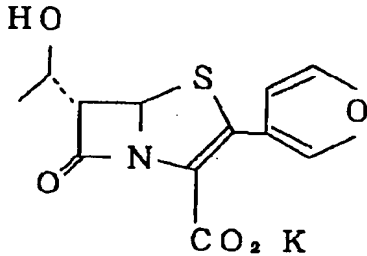
【化96】



【0185】化合物b:

(1' R, 5 R, 6 S及び1' S, 5 S, 6 R) - 2 - (3' - フラニル) - 6 - (1' - ヒドロキエチル) ペネム - 3 - カルボン酸カリウム塩

【化97】

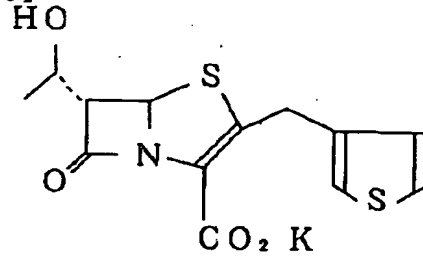


90

【0186】化合物c:

(1' R, 5 R, 6 S及び1' S, 5 S, 6 R) - 6 - (1' - ヒドロキシ) - 2 - (3' - チオフェンメチル) ペネム - 3 - カルボン酸カリウム塩

【化98】



【0187】

【表11】

10

20

30

40

50

91

92

化合物番号 菌	55	56	57	58	59	60	61	62	63
<i>S. aureus</i> FAD209P JC-1	0.1	0.1	0.05	0.1	0.1	0.2	0.1	3.13	0.05
<i>M. luteus</i> ATCC9341	0.1	0.05	0.05	0.05	0.1	0.2	0.1	1.56	<0.025
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	1.56	25	0.78	>50	6.25	3.13	1.56	25	6.25
<i>K. pneumoniae</i> PC1602	0.39	6.25	0.1	3.13	0.1	1.56	0.39	1.25	1.56
<i>Ser. marcescens</i> INA1136	6.25	25	3.13	>50	25	12.5	3.13	50	25
<i>Pr. morgani</i> IF03848	3.13	1	6.25	25	3.13	12.5	3.13	50	6.25
<i>Ent. cloacae</i> 963	6.25	25	3.13	>50	25	12.5	3.13	>50	12.5
<i>Al. facalis</i> IF013111	1.56	1.56	0.78	6.25	0.78	3.13	1.56	12.5	3.13
<i>E. coli</i> W3630/Rms212	3.13	12.5	1.56	>50	12.5	3.13	1.56	>50	12.5
<i>E. coli</i> W3630/Rms213	3.13	12.5	0.78	>50	6.25	3.13	0.78	25	6.25
<i>Pr. vulgaris</i> GN7919	0.78	1.56	0.39	12.5	3.13	3.13	0.78	>50	0.78
<i>B. fragilis</i> GM7000	0.05	0.2	<0.025	0.78	0.1	0.2		3.13	0.1
<i>B. fragilis</i> V-280-1	0.2	0.2	0.2	0.78	0.1	3.13		>12.5	0.2
<i>F. varium</i> ATCC3501	0.78	1.56	0.2	6.25	0.39	3.13		>12.5	1.56

【表12】

93

94

化合物番号 菌	64	65	66	67	68	a	b	c
<i>S. aureus</i> FAD209P JC-1	0.05	0.05	0.05	0.2	0.05	0.39	0.2	0.05
<i>M. luteus</i> ATCC9341	0.1	0.05	0.1	0.1	0.1	0.2	0.2	0.2
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	1.56	1.56	1.56	12.5	1.56	25	12.5	>50
<i>K. pneumoniae</i> PC1602	0.1	0.05	0.1	0.78	0.05	3.13	3.13	0.78
<i>Ser. marcescens</i> IMA1136	6.25	12.5	6.25	50	6.25	25	25	50
<i>Pr.morganii</i> IF03848	12.5	12.5	6.25	25	6.25	12.5	12.5	3.13
<i>Ent. cloacae</i> 963	6.25	6.25	6.25	25	3.13	25	25	>50
<i>Al. facalis</i> IF013111	0.78	1.56	0.78	6.25	0.78	6.25	12.5	0.39
<i>E. coli</i> W3630/Rms212	3.13	3.13	3.13	12.5	1.56	25	25	50
<i>E. coli</i> W3630/Rms213	1.56	1.56	0.78	12.5	0.78	25	25	25
<i>Pr. vulgaris</i> GN7919	0.78	1.56	0.78	6.25	0.78	3.13	3.13	6.25
<i>B. fragilis</i> GM7000	0.05	0.05	0.05	0.39	0.025	0.39	0.78	0.39
<i>B. fragilis</i> V-280-1	0.05	0.05	0.05	0.39	0.05	6.25	12.5	0.39
<i>F. varium</i> ATCC8501	0.39	0.1	0.78	3.13	0.78	6.25	6.25	0.39

20

30

40

50